

SEERUMIN D-VITAMIININ YHTEYS VERENPAINEESEEN JA VERENPAINETAUTIIN

Riikka Huuskonen

Pro gradu -tutkielma

Ravitsemustiede

Lääketieteen laitos

Terveystieteiden tiedekunta

Itä-Suomen yliopisto

Lokakuu 2010

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta, Kansanterveystieteen ja klinisen ravitsemustieteen yksikkö
Ravitsemustiede

HUUSKONEN, RIIKKA P.: Seerumin D-vitamiinin yhteys verenpaineeseen ja
verenpainetautiin

Pro gradu – tutkielma, 54 s.

Ohjaajat: FT Jyrki Virtanen

FT, dosentti Sari Voutilainen

Lokakuu 2010

Asiasanat: D-vitamiini, kalsidioli [25(OH)D], verenpaine, verenpainetauti

SEERUMIN D-VITAMIININ YHTEYS VERENPAINEESEEN JA VERENPAINETAUTIIN

Tutkimuksissa on esitetty, että D-vitamiinilla olisi keskeinen merkitys sydän- ja verisuoniterveyteen. Kohonnut verenpaine on merkittävä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä ja kansanterveydellinen ongelma Suomessa. Myös D-vitamiinin riittämätön saanti on todettu ongelmaksi tietyillä väestöryhmillä.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää seerumin D-vitamiinin yhteyttä verenpaineeseen ja verenpainetaudin esiintyvyyteen itäsuomalaisilla miehillä. Aineistona oli väestöpohjaisen Sepelvaltimotaudin vaaratekijätutkimuksen (SVVT) 11-vuotisseurantakohortti, johon kuului 854 miestä. Yhdentoista vuoden seurantatutkimuksissa miehet olivat 53–73-vuotiaita ja heidän keski-ikä oli 63 vuotta.

Tutkittavien verinäytteistä määritettiin D-vitamiinitilaa kuvaava seerumin 25(OH)D- eli kalsidiolipitoisuus. Tutkittavien verenpaineesta tehtiin yhteensä kuusi mittausta, joiden keskiarvoista määritettiin systolinen ja diastolinen verenpaine-*arvo*. Tutkittavan katsottiin sairastavan verenpainetauti, mikäli hänen systolinen verenpaine oli yli 160 mmHg tai diastolinen yli 100 mmHg, tai hänellä oli käytössä verenpainelääkitys.

Seerumin 25(OH)D- pitoisuuden yhteyttä verenpaineeseen ja verenpainetautiin analysoitiin lineaarisella ja logistisella monimuuttujaregressiolla. Verenpaineeseen vaikuttavat muuttujat, kuten ikä, verenpainelääkitys, painoindeksi, alkoholin kulutus, tupakointi, vapaa-ajan fyysinen aktiivisuus, nykyinen tai sairastettu sydänsairaus, virtsan kaliumpitoisuus, seerumin omega-3- rasvahapot, tutkimusvuodet ja tutkimuskuukausi vakioitiin. Myös muiden tunnettujen verenpaineeseen vaikuttavien tekijöiden vaikutus malliin testattiin.

Keskimääräinen 25(OH)D- pitoisuus koko tutkimusaineistossa oli 42,0 nmol/l (SD ± 17,6). Ainoastaan 3,4 % tutkittavista ylsi riittävän saannin indikaattorina pidettyyn yli 75 nmol/l 25(OH)D tasoon. Verenpainetaudin esiintyvyys oli hyvin yleistä (51 %). Verenpaineen ja 25(OH)D-pitoisuuden välillä ei löydetty tilastollisesti merkitsevää yhteyttä, kun kaikki sekoittavat tekijät huomioitiin. Todennäköisyys verenpainetaudin esiintyvyydelle oli 29 % pienempi 25(OH)D- pitoisuuden ylimmässä neljänneksessä alimpaan neljännekseen verrattuna, mutta yhteys ei ollut tilastollisesti merkitsevä (trendin *p* 0.15)

Vaikka tässä tutkimuksessa ei löydetty yhteyttä D-vitamiinin ja verenpaineen tai verenpainetaudin välillä, tulokset vahvistivat ajankohtaista huolenaihetta suomalaisten riittämättömästä D-vitamiinin saannista. Uudet väestötason D-vitamiinin saantisuositukset ovat tarpeen, kuin myös toimenpiteet parantamaan saantia.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND

Faculty of Health Sciences, Institute of Public Health and Clinical Nutrition

Nutrition

HUUSKONEN, RIIKKA P.: Association of serum vitamin D with blood pressure and hypertension

Master's thesis, 54 p.

Supervisors: PhD Jyrki Virtanen

PhD, docent Sari Voutilainen

October 2010

Keywords: vitamin D, calcidiol [25(OH)D], blood pressure, hypertension

ASSOCIATION OF SERUM VITAMIN D WITH BLOOD PRESSURE AND HYPERTENSION

Studies have suggested that vitamin D plays an important role in cardiovascular health. Hypertension is a major risk factor in cardiovascular diseases and a significant public health issue in Finland. Also an insufficient supply of vitamin D is a problem in some population groups.

The aim of this study was to investigate the association of serum vitamin D with blood pressure and hypertension in eastern Finnish men. The study population consisted of 854 men from the prospective population-based Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study, 11-year follow up material. At 11-year follow up study men were 53-73- years old and the mean age was 63 years.

Serum 25(OH)D level, which is the best determinant for vitamin D status, was defined from stored blood samples. A total of six blood pressure measurements were taken and the mean of them were used as the value of systolic and diastolic blood pressure. Participant was considered to have hypertension if systolic blood pressure was more than 160 or diastolic pressure more than 100 mmHg, or participant used medication for hypertension.

Association of 25(OH)D level with blood pressure and hypertension was analyzed using multivariate linear and logistic regression. Variables that had an effect on blood pressure, such as age, hypertension medication, BMI, alcohol consumption, smoking, leisure-time physical activity, history of ischemic heart disease, urinary potassium and serum omega-3 fatty acids, examination year and examination month, were included. Other well-known factors affecting blood pressure were also tested.

Mean 25(OH)D level in the study population was 42.0 nmol/l (SD \pm 17.6). Only 3.4 % of the participants had 25(OH)D concentration above 75 nmol/l, which is considered a sufficient vitamin D status. Prevalence of hypertension was very common (51 %). No significant association was found between blood pressure and 25(OH)D level. Odds for hypertension prevalence was 29 % lower in the highest 25(OH)D quartile compared to the lowest, but the association was not statistically significant (p for trend 0.15).

Even though this study didn't find an association between vitamin D and blood pressure or hypertension the results confirm current concern about insufficient supply of vitamin D among the Finns. New nutritional recommendations considering vitamin D are needed and also actions to improve the population's vitamin D status.

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO	5
2 KIRJALLISUUS	7
2.1 D-VITAMIINI	7
2.1.1 Aineenvaihdunta.....	8
2.1.3 Lähteet ruokavaliossa.....	10
2.1.2 Saanti ja saantisuosituks	11
2.1.4 Kokonaissaannin arvioiminen	11
2.2 VERENPAINE	13
2.2.1 Kohonnut verenpaine ja verenpainetauti.....	13
2.2.2 Verenpaineeseen vaikuttavat elintapa- ja ravintotekijät.....	14
2.3 D-VITAMIININ YHTEYS VERENPAINEESEEN	18
2.3.1 Poikkileikkaustutkimukset	19
2.3.2 Seurantatutkimukset	23
2.3.3 Kokeelliset tutkimukset.....	24
2.3.4 Mahdolliset vaikutusmekanismi	26
3 TAVOITTEET	28
4 AINEISTO JA MENETELMÄT	29
4.1 AINEISTO	29
4.2 MITTAUKSET	29
4.3 TILASTOLLISET MENETELMÄT	30
5 TULOKSET	32
6 POHDINTA.....	38
7 JOHTOPÄÄTÖKSET	45
LÄHTEET	

1 JOHDANTO

Kohonnut verenpaine on merkittävä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä suomalaisilla. Sairastuvuus ja kuolleisuus sydän- ja verisuonitauteihin lisääntyvät verenpaineen noustessa ilman selvää kynnyksarvoa tai riskirajaa (Luomanmäki 2000, Käypä hoito -suositus 2009). Muun muassa aivohalvauksen, sydäninfarktin ja sepelvaltimotaudin riski kasvaa. Kohonnut verenpaine myös lyhentää odotettavissa olevaa elinaikaa (Kiiskinen ym. 1998).

Vaikka suomalaisten verenpainetasot ovat laskeneet merkittävästi 1970-luvun alusta, 2000-luvulla edullinen kehitys näyttää pysähtyneen (Kansanterveyslaitos 2008, Käypä hoito -suositus 2009). Kansainvälisesti verrattuna verenpainetasot ovatkin edelleen korkeita (Wolf-Maier ym. 2003, Käypä hoito -suositus 2009). Kohonneen verenpaineen yleisyys Suomessa tekee siitä myös kansantaloudellisen rasitteen. Erityiskorvattavaan kroonisen verenpainetaudin lääkehoitoon oikeutettuja potilaita on suomessa noin 500 000 (Kantola 2008). Lääkehoidon kustannukset yhdistettynä muihin hoitokustannuksiin maksavat yhteiskunnalle joka vuosi yli 260 miljoonaa euroa (Kantola 2008).

Sekä elintapojen että perinnöllisen alttiuden on todettu vaikuttavan verenpaineen kohoamiseen. Yleisimpinä elintapoihin liittyvinä riskitekijöinä on pidetty ylipainoa, tupakointia, alkoholin käyttöä, vähäistä fyysistä aktiivisuutta ja runsasta natriumin saantia (Aro 2005b, Kukkonen-Harjula 2005, Kantola 2008, Käypä hoito -suositus 2009). Vastaavasti suojaavina tekijöinä ravintotekijöistä mm. runsaasti hedelmiä, kasviksia ja kuitua sisältävän ruokavalion on todettu alentavan kohonnutta verenpainetta (Käypä hoito -suositus 2009). Myös kalium, kalsium- ja magnesiumlisä saattavat alentaa verenpainetta (Käypä hoito -suositus 2009). Tutkimuksia ravintotekijöiden vaikutuksesta verenpaineeseen on tehty runsaasti. Vasta viime vuosina on lisääntyneessä määrin alettu tutkia D-vitamiinin yhteyttä verenpaineeseen ja yleensä sydän- ja verisuonisairauksiin.

D-vitamiini on pitkään nähty keskeisenä ravintoaineena lähinnä kalsiumaineenvaihdunnassa ja sen myötä luuston terveydessä, mm. osteoporoosin ehkäisyssä. Nykytiedon valossa on kuitenkin ymmärretty, että D-vitamiinilla on lukuisia muitakin biologisia vaikutuksia

elimistössä kalsium- ja fosfaattitasapainon ylläpidon lisäksi. D-vitamiinin terveysvaikutuksista saadaan jatkuvasti uutta tietoa. Tutkimuksissa D-vitamiinilla on todettu olevan yhteyttä mm. tyypin 1 ja 2 diabetekseen, joihinkin syöpiin, immuunivasteeseen sekä sydän- ja verisuonisairauksiin (Aro 2005a, Holick ja Chen 2008, Pilz ym. 2009)

Useissa väestöpohjaisissa poikkileikkaustutkimuksissa riittämättömän seerumin D-vitamiinipitoisuuden todettu olevan yhteydessä kohonneen verenpaineen riskiin (Judd ja Tangpricha 2009, Pilz ym. 2009). Kokeelliset tutkimukset ovat vahvistaneet väestötutkimusten havaintoja: riittävän D-vitamiinin saannin on todettu madaltavan verenpainetta erityisesti henkilöillä, joilla verenpaine oli lähtötilanteessa koholla (Nemerovski ym. 2009, Witham ym. 2009).

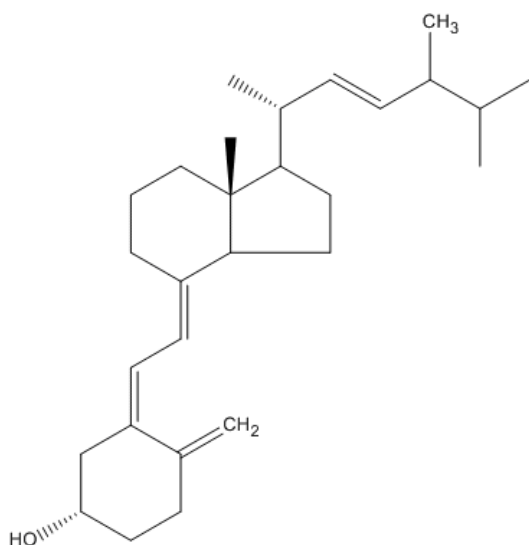
Finravinto 2007- tutkimuksen mukaan suomalaisten D-vitamiinin saanti ravinnosta on suosituksiin nähden riittämätöntä (Paturi ym. 2008). D-vitamiinia saadaan sekä ravinnosta ja vitamiinilisistä, että auringonvalosta. Suomalaisten on mahdollista saada auringonvalon vaikutuksesta iholla syntetisoituvaa D-vitamiinia riittävästi kuitenkin vain kesäaikaan. Tällöinkin saantia voidaan estää mm. aurinkorasvan käytöllä tai suojaavalla vaatetuksella.

Asiantuntijoiden keskuudessa käydään parhaillaan keskustelua D-vitamiinin saantisuosituksen nostamiseksi. Ravitsemussuositusten pohjalla on aina tieteellinen näyttö. Tästäkin syystä lisätutkimusta D-vitamiinin saannin fysiologisista vasteista ja sen vaikutuksista kansansairauksiin tarvitaan lisää. Suomessa D-vitamiinin yhteyttä verenpaineeseen ei juuri ole tutkittu.

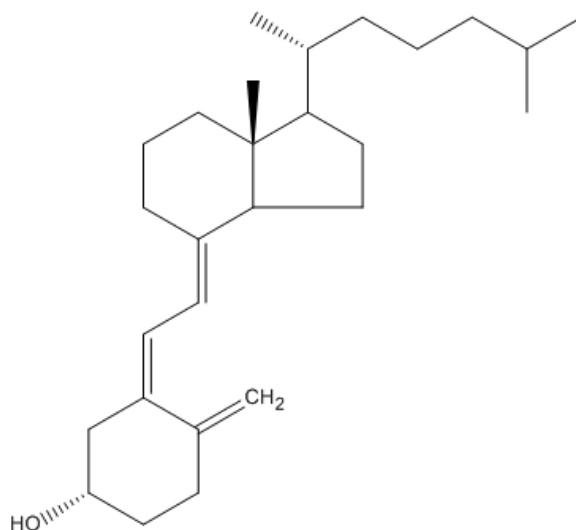
2 KIRJALLISUUS

2.1 D-VITAMIINI

D-vitamiini lasketaan kuuluvaksi rasvaliukoisiin vitamiineihin. Kemiallisen rakenteensa ja ominaisuuksiensa perusteella se on myös steroidihormoni. Orgaanisena yhdisteenä D-vitamiini koostuu hiilestä vedystä ja hapesta. Puhuttaessa D-vitamiinista tarkoitetaan tavallisesti joko D₂ – vitamiinia eli ergokalsiferolia tai D₃- vitamiinia eli kolekalsiferolia (kuvat 1 ja 2). Näissä muodoissa D-vitamiini myös saadaan joko ravinnosta tai vitaminilisistä. Auringonvalon vaikutuksesta iholla muodostuu D₃- vitamiinia. Elimistössä D-vitamiini muuttuu aineenvaihduntareaktioissa fysiologisesti aktiiviseen muotoon.



Kuva 1. Ergokalsiferoli



Kuva 2. Kolekalsiferoli

Parhaiten tunnettu D-vitamiinin tehtävä on ylläpitää elimistön kalsium- ja fosfaattitasapainoa. Jo vuonna 1822 Sniadecki oli havainnut riisitaudin esiintyvyydessä eroa Puolan teollistuneissa kaupungeissa asuvien lasten ja maaseudulla asuvien lasten välillä (Holick 2008). Meni kuitenkin sata vuotta siitä ennen kuin ymmärrettiin että juuri auringonvalolla oli

riisitautilia ehkäisevä ja parantava vaikutus. 1900-luvun alussa vaikuttanut Alfred Hess havaitsi todistettavasti että kalanmaksaöljy ehkäisi ja paransi riisitautilia lapsilla. D-vitamiinin olemassa olo keksittiin 1919. Nykytietämyksen valossa D-vitamiinilla on havaittu olevan lukuisia muitakin vaikutuksia elimistössä kalsium- ja fosfaattitasapainon ylläpidon lisäksi. Sen on todettu vaikuttavan mm. geenien säätelyyn, solujen kasvuun ja erilaistumiseen, sileiden lihassolujen toimintaan, reniini-angiotensiini-aldosteroni- järjestelmään ja immuunijärjestelmän toimintaan (Holick 2007, Nemerovski ym. 2009).

2.1.1 Aineenvaihdunta

Iholla kolesterolin aineenvaihduntatuotteesta, 7- dehydroksikolesterolista, muodostuu ultravioletti-B (UVB)-säteilyn vaikutuksesta D₃- vitamiinia, joka kiinnittyy transkalsiferiiniin eli D-vitamiinia sitovaan proteiiniin (DBP) kulkeutuen sen mukana maksaan (Mutanen ja Voutilainen 2005). Ravinnosta saatu D-vitamiini kulkeutuu rasvaliukoisille vitamiineille tyypillisesti miselleissä ohutsuolessa, josta se imeytyy ja kulkeutuu edelleen portilaskimosta maksaan. Ravinnosta saadaan pääasiassa D₃ – vitamiinia ja vähäisempiä määriä D₂ – vitamiinia. Maksassa D₃- vitamiinista muodostuu 25-hydroksylaasientsyymin vaikutuksesta 25-hydroksivitamiini-D:tä [25(OH)D₃] eli kalsidiolia, joka vapautuu verenkiertoon.

Ergokalsiferolin aineenvaihdunta tapahtuu myös maksassa, jossa siitä muodostuu 25-hydroksylaasientsyymin vaikutuksesta 25(OH)D₂: a. On ehdotettu, että ergokalsiferoli olisi biologisesti tehottomampi kuin kolekalsiferoli (Armas ym. 2004, Zerwekh 2008). Ergokalsiferolin on todettu nostavan seerumin 25(OH)D- pitoisuutta pidemmällä aikavälillä vähemmän verrattuna kolekalsiferoliin (Armas ym. 2004). Tämän arvellaan johtuvan sekä D₂:n heikommasta reagoitintaipumuksesta DBP:n kanssa että heikommasta reagoimisesta maksan 25-hydroksylaasientsyymiin (Hollins 1984, Armas ym. 2004). Heikompi sitoutuminen D-vitamiinia sitovaan proteiiniin johtaa osaltaan myös 25(OH)D₂ :n lyhyempään puoliintumisaikaan verrattuna 25(OH)D₃ :een. Joissain tutkimuksissa ergokalsiferolin ja kolekalsiferolin biologisessa aktiivisuudessa ei ole kuitenkaan havaittu olevan eroa (Holick 2008). Yhdentoista viikon seuranta-aikana ergokalsiferoli ja kolekalsiferoli vaikuttivat lähes samansuuruisesti seerumin 25(OH)D- pitoisuuteen (Holick 2008). Se seikka, että seerumin

kalsidiolimäärityksessä on tavallisesti nähtävissä huomattavasti vähäisempiä määriä $25(\text{OH})\text{D}_2$:a kuin $25(\text{OH})\text{D}_3$:a johtuneen ergokalsiferolin vähäisemmästä saannista ruokavaliosta ja lisäravinteista.

$25(\text{OH})\text{D}$ on D-vitamiinin pääasiallinen veressä kiertävä aineenvaihduntatuote (Aro 2005a). Tästä syystä D-vitamiinin kokonaissaannin parhaana arviointivälineenä pidetään seerumin $25(\text{OH})\text{D}$ -pitoisuutta (Nemerovski ym. 2009), mikä tavallisesti ilmoitetaan $25(\text{OH})\text{D}_3$:n ja $25(\text{OH})\text{D}_2$:n summana (Zerwekh 2008).

Munuaisissa $25(\text{OH})\text{D}$:hen lisätään toinen hydroksyyli-ryhmä 1α -hydroksylaasi-entsyymin vaikutuksesta, jolloin muodostuu $1,25$ -dihydroksi- D-vitamiinia eli kalsitriolia [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] (Mutanen ja Voutilainen 2005). Kalsitriolia on todettu muodostuvan paikallisesti myös muissa kudoksissa kuin munuaisissa (Aro 2005a, Holick 2008). Muun muassa paksusuolella, eturauhasessa, rintarauhasissa, makrofageissa ja aivoissa on todettu muodostuvan autokriinisesti eli solunsisäisesti kalsitriolia (Holick 2007, Holick 2008). D-vitamiini-reseptoreja (VDR) on löydetty suolen, munuaisten ja luukudoksen lisäksi myös verisuonten epiteelisoluista, ihon pintakerroksesta (orvaskedestä), sydäimestä, luustolihaksista, mahalaukusta, haimasta, aivoista, ihosta, eturauhasesta, ja aktivoituneista T- ja B-lymfosyyteistä (Zehnder ym. 2002, Aro 2005a, Holick 2006, Holick 2007, Holick 2008,). D-vitamiinireseptorien sijainti eri kudoksissa ja paikallinen kalsitriolin muodostuminen voi siten selittää D-vitamiinin muita vaikutuksia elimistössä paremmin tunnettujen luustovaikutusten lisäksi. Kalsitriolin arvellaan vaikuttavan esimerkiksi immuunijärjestelmän ja verisuonijärjestelmän toimintaan ja esim. reniinin ja insuliinin muodostumiseen (Holick 2007, Holick 2008). Kalsitriolin on osoitettu myös osallistuvan yli 200 geenin säätelyyn, mukaan lukien geenejä, jotka säätelevät solujen jakaantumista, erilaistumista ja tuhoutumista sekä verisuonien uudismuodostumista (Holick 2006, Holick 2007). Soluvaikutusten vuoksi D-vitamiinilla on todettu olevan yhteyttä myös syöpien esiintyvyyteen (Holick 2008).

Kalsitrioli on fysiologisesti aktiivisin D-vitamiinin aineenvaihduntatuote. Kalsitriolin muodostumista $25(\text{OH})\text{D}$:sta säätelevät useat tekijät. Muun muassa lisäkilpirauhasen tuottama parathormoni (PTH) lisää synteesiä nostamalla 1α -hydroksylaasin aktiivisuutta. Plasman pieni kalsiumpitoisuus lisää PTH:n eritystä. Munuaisissa muodostuu myös toista

kaksoishydroksyloitunutta D-vitamiinin aineenvaihduntatuotetta, $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, joka on ilmeisesti D-vitamiinin inaktiivinen muoto (Mutanen ja Voutilainen 2005). Sen biologisia tehtäviä ei ole kuitenkaan vielä lopullisesti selvitetty.

2.1.3 Lähteet ruokavaliossa

Tärkeimmät D-vitamiinin lähteet suomalaisessa ruokavaliossa ovat kala, vitaminoidut nestemäiset maitovalmisteet ja vitaminoidut ravintorasvat sekä kananmuna (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2005). Finravinto 2007 -tutkimuksen mukaan kalaruoista, maitovalmisteista ja levitteistä suomalaiset saavat noin 80 % ruokavalion koko D-vitamiinin saannista (Paturi ym. 2008). Kalaruoat tuottavat työikäisillä miehillä (25–64-vuotiaat) vajaan kolmanneksen (29 %) D-vitamiinista (Paturi ym. 2008). Vastaavasti saman ikäluokan naiset saavat kalaruoista 34 % D-vitamiinista. Ikääntyneillä (65–74-vuotiaat) kalaruoat tuottavat selkeästi enemmän ruokavalion kokonais- D-vitamiinin saannista työikäisiin verrattuna, heillä kalaruokien osuus on miesten osalta 46 % ja naisilla 44 %. Levitteistä tulee 20 % D-vitamiinista työikäisillä naisilla sekä ikääntyneillä miehillä ja naisilla. Työikäisillä miehillä levitteiden osuus on 24 %. Maitovalmisteista saadaan neljännes D-vitamiinista. Edellä mainituissa ruokavalion keskeisimmissä lähteissä D-vitamiini on D_3 – muodossa. Vähäisempiä määriä D-vitamiinia saadaan D_2 – vitamiinina, jota on joissakin metsäsienissä ja joissakin D-vitamiinivalmisteissa. Suomessa markkinoilla olevissa D-vitamiinivalmisteissa D-vitamiini on valtaosin D_3 – muodossa.

Nestemäisiin maitovalmisteisiin ja levitettäviin ravintorasvoihin alettiin vuonna 2003 lisätä D-vitamiinia turvaamaan suomalaisten D-vitamiinin saantia. Nestemäisiin maitovalmisteisiin lisätään tällä hetkellä D_3 -vitamiinia $0,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ja levitettäviin ravintorasvoihin $10 \mu\text{g}/100 \text{ g}$. Vaikka täydentäminen on osaltaan parantanut suomalaisten heikkoa D-vitamiinistatusta, vieläkin edes nykyisiin suosituksiin ei päästä (Paturi ym. 2008). Valtion ravitsemusneuvottelukunnan D-vitamiinityöryhmä onkin esittänyt ratkaisuksi elintarviketäydennyksien kaksinkertaistamista (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010).

2.1.2 Saanti ja saantisuositukset

Suomalaisten D-vitamiinin saanti ravinnosta on suosituksia vähäisempää (Paturi ym. 2008). Valtion ravitsemusneuvottelukunnan nykyinen suositus D-vitamiinin saanniksi on 3–60-vuotiaille 7,5 µg vuorokaudessa (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2005). Finravinto 2007-tutkimuksen mukaan 25 - 64-vuotiaat suomalaiset naiset saavat ravinnosta D-vitamiinia keskimäärin vain 5,2 µg ja saman ikäluokan miehet 7,1 µg vuorokaudessa (Paturi ym. 2008). Alle 3-vuotiaille D-vitamiinin saantisuositus on 10 µg/vrk. Lapsille suositellaan D-vitamiinivalmisteen ympärivuotista käyttöä 2 viikon ikäisestä 3-vuotiaaksi asti, siten että kokonaissaanti on 10 µg/vrk. Yli 60-vuotiaiden D-vitamiinin saantisuosituksena nykyisissä suomalaisissa ravitsemussuosituksissa on 10 µg/vrk (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2005). Loka-maaliskuun välisenä aikana on lisäksi suositeltu D-vitamiinilisän käyttöä 10 µg/vrk. Vuonna 2010 ilmestyneissä ikääntyneiden ravitsemussuosituksissa yli 60-vuotiaille suositellaan kuitenkin D-vitamiinilisää ympäri vuoden 20 µg/vrk (Suominen ym. 2010). Finravinto 2007- tutkimuksen mukaan 65–75-vuotiaat miehet saavat D-vitamiinia 9,0 µg/vrk ja saman ikäluokan naiset 6,5 µg/vrk (Paturi ym. 2007).

D-vitamiinin suositeltavista saantitasoista keskustellaan tällä hetkellä maailmanlaajuisesti vilkkaasti. Asiantuntijoiden keskuudessa suositeltavasta saannista on olemassa hyvinkin vaihtelevia arvioita. Valtion ravitsemusneuvottelukunnan D-vitamiinityöryhmä pohtii Suomen tilannetta. Ikääntyneiden uusi saantisuositus D-vitamiinin osalta on toistaiseksi ainut muutos, johon työryhmä on ottanut virallisesti kantaa. Suomen asiantuntijatyöryhmä haluaa odottaa myös uusien Pohjoismaisten ravitsemushoitosisuositusten ilmestymistä, ennen kuin ottaa kantaa nykyisten väestötason suositusten muuttamiseen. Uudet pohjoismaiset ravitsemussuosituksukset ilmestyvät vuonna 2012.

2.1.4 Kokonaissaannin arvioiminen

Yksilön D-vitamiinin kokonaissaannin arvioiminen on ollut vaikeaa, koska ravinnosta ja lisistä saatavan D-vitamiinin lisäksi vitamiinia muodostuu auringonvalon vaikutuksesta iholla.

Suomen sijainti pohjoisella pallonpuoliskolla rajoittaa kuitenkin auringonvalon määrää siten, että suomalaiset voivat saada iholla muodostuvaa D-vitamiinia riittävästi vain kesäaikaan. Erityisen alttiita D-vitamiinin puutokselle ovat ulkona vähän liikkuvat vanhukset ja laitoshoidossa olevat henkilöt.

Seerumin 25(OH)D- pitoisuus antaa parhaan kuvan yksilön D-vitamiinin kokonaissaannista, koska 25(OH)D on D-vitamiinin pääasiallinen veressä kiertävä aineenvaihduntatuote (Aro 2005a, Nemerovski 2009). 25(OH)D- pitoisuuden on todettu kuvaavan sekä ravinnosta ja lisistä että auringonvalosta saatavan D-vitamiinin saantia, ja pitoisuuden pienentyvän yleisesti talvella ja suurentuvan kesällä (Aro 2005a, Holick 1995). On arvioitu, että tavallisesti 50–90 % D-vitamiinista saadaan iholla auringonvalon vaikutuksesta muodostuvasta D-vitamiinista ja loput ravinnosta (Lips 2010).

Asiantuntijat eivät ole täysin yksimielisiä siitä, mitkä ovat riittävän seerumin 25(OH)D- pitoisuuden raja-arvot. Useimmat asiantuntijat arvioivat D-vitamiinin saannin olevan puutteellista, kun seerumin 25(OH)D- pitoisuus on alle 50 nmol/l (Holick 2007).

Riittämättömän saannin indikaattorina pidetään arvoja 50–75 nmol/l ja riittävän saannin turvaamiseksi pitoisuuksien tulisi olla yli 75 nmol/l. Pilzin ym. (2009) katsauksessa raja-arvot ovat samat. On arvioitu, että D-vitamiinin mahdolliset terveyshyödyt saavutetaan parhaiten vasta kun 25(OH)D- pitoisuus on yli 75 nmol/l (Holick ja Chen 2008)

Suomalaisen selvityksen mukaan 35–60 -vuotiaiden miesten keskimääräinen seerumin 25(OH)D- pitoisuus vuonna 2004 oli 53,0 nmol/l ja vastaavan ikäluokan naisilla 53,8 nmol/l (Lamberg-Allardt ym. 2006). Ikääntyneillä (60–66 -vuotiaat) miehillä keskimääräinen seerumin 25(OH)D- pitoisuus oli 64,7 nmol/l ja vastaavasti naisilla 65,3 nmol/l. Selvityksen mukaan 41,7 % suomalaisista (ikäryhmistä 4-6-v, 13-15-v, 14-17-v, 27-66-v ja 72-77-v) ylsi yli 80 nmol/l 25(OH)D- tasoon. Vastaavista ikäryhmistä tasoon 50–80 nmol/l ylsi 36,7 % selvityksessä mukana ollutta, ja 21,3 %:lla tutkittavista 25(OH)D- pitoisuus oli alle 50 nmol/l. (Lamberg-Allardt ym. 2006).

Euroopan laajuisessa tutkimuksessa, jossa oli mukana 3069 keski-ikäistä tai ikääntynyttä henkilöä (40–79-vuotiaat) kahdeksasta eri Euroopan maasta (Italia, Belgia, Puola, Ruotsi, Iso-

Britannia, Espanja, Unkari ja Viro) keskimääräinen 25(OH)D -pitoisuus oli 62,3 nmol/l (SD 31,3) (Lee ym. 2009). Mukana olleiden keski-ikä oli 60 vuotta. Hieman yllättävästi skandinaavisissa maissa on todettu väestötasolla korkeampia veren 25(OH)D -pitoisuuksia kuin eteläisemmän Euroopan maissa, kuten Kreikassa, Italiassa, Ranskassa ja Espanjassa ja joissain Itä-Euroopan maissa (Lips 2007, Ovesen ym. 2003). Ikääntyneiden osalta Euroopan laajuisessa Euronut SENECA – tutkimuksessa todettiin alhaisin 25(OH)D- pitoisuus kreikkalaisilla (keskimäärin noin 23 nmol) ja korkein norjalaisilla (keskimäärin noin 47 nmol/l) (van der Wielen ym. 1995).

Maailmanlaajuisesti väestöjen 25(OH)D pitoisuuksia tarkasteltaessa on todettu, että pitoisuudet ovat sitä matalampia, mitä korkeammalla leveysasteella maa sijaitsee ja mitä tummempi tutkittujen ihonväri oli (Lips 2010). Toisaalta eräässä maailmanlaajuisesti 25(OH)D- pitoisuuksia käsittelevässä meta-analyysissä, jossa oli mukana 394 tutkimusta, ei havaittu maapallon leveysasteella olevan yhteyttä väestön 25(OH)D- pitoisuuksiin (Hagenau ym. 2008). Maapallon väestön keskimääräiseksi 25(OH)D pitoisuudeksi saatiin laskennallisesti tässä meta-analyysissä $54,0 \pm 1,4$ nmol/l. Yhdysvalloissa National Health and Nutrition 2000-2004- tutkimuksen mukaan väestön keskimääräinen seerumin 25(OH)D- pitoisuus oli valkoihoisilla noin 65 nmol/l ja tummaihoisilla 40 nmol/l (Looker ym. 2008). Kulttuureissa, joissa käytetään ihon peittävää vaatetusta, on todettu hyvin alhaisia D-vitamiinipitoisuuksia. Esimerkiksi Lähi-idässä hyvin matalat veren 25(OH)D- pitoisuudet (< 25 nmol/l) ovat yleistä (Lips 2010). Myös esimerkiksi Intiassa ja Kiinassa alhaiset 25(OH)D- pitoisuudet (< 25 nmol/l) ovat hyvin yleistä.

2.2 VERENPAINE

2.2.1 Kohonnut verenpaine ja verenpainetauti

Verenpainetaudiksi kutsutaan tilaa, jossa valtimoverenpaine on jatkuvasti normaalia korkeampi (Haug ym. 1999). Normaalin verenpaineen raja-arvoista ei olla asiantuntijoiden keskuudessa täysin yksimielisiä. Suomalaisen Käypä hoito- suosituksen (2009) mukaan verenpaine on lievästi kohonnut, kun systolinen paine on 140–159 mmHg tai diastolinen

paine 90–99 mmHg. Edelleen verenpaine on kohtalaisesti tai huomattavasti kohonnut, kun systolinen verenpaine on 160 mmHg tai sen yli, tai kun diastolinen verenpaine on 100 mmHg tai sitä suurempi. Väestön seurantatutkimukset ovat osoittaneet, että verenpainetaso on keskeinen sydän- ja verisuonitautien riskitekijä ilman selvää systolisen ja diastolisen paineen riskirajaa; optimaalisena painetasona pidetään arvoja alle 120/80 mmHg (Luomanmäki 2000, Käypä hoito- suositus 2009).

Suomalaisten verenpainetasot ovat kansainvälisesti verrattuna korkeita siitäkin huolimatta, että verenpainetasot lähtivät laskuun 1970-luvulla (Wolf-Maier ym. 2003, Kansanterveyslaitos 2008, Käypä hoito -suositus 2009). Kohonnut verenpaine on merkittävä sydän- ja verisuonitautien riskitekijä, koska se kuormittaa sekä sydäntä että verisuonia. Vaaratekijänä sekä systolinen että diastolinen verenpainetaso ovat yhtä merkityksellisiä (Luomanmäki 2000). Sydän mukautuu kohonneeseen paineen ja lisääntyneeseen vastuksen aiheuttamaan kuormitukseen vasemman kammion paksuuntumisella ja pitkittyessään tila johtaa sydämen vajaatoiminnan kehittymiseen (Aro 2005b). Kohonneen verenpainetason vaaratekijäluonne vahvistuu voimakkaasti, kun siihen yhdistyy suomalaisille ominaisia muita vaaratekijöitä, esimerkiksi suurentuneita veren rasva-arvoja, diabetesta, tupakointia tai perinnöllistä alttiutta sydän- ja verisuonitauksille (Luomanmäki 2000).

Korkeaan verenpaineeseen yleisesti liittyvä insuliiniresistenssi aiheuttaa kompensatorisena mekanismina insuliinin liikaeritystä, mikä johtaa hormonaalisiin muutoksiin ja sympaattisen hermoston aktivaatioon ja edelleen verenpaineen nousuun (Aro 2005b). Näin syntyy ongelmallinen oravanpyörä, jonka lopputuloksena on usein metabolinen oireyhtymä ja johon liittyy sekä insuliiniresistenssiä että kohonnutta verenpainetta.

2.2.2 Verenpaineeseen vaikuttavat elintapa- ja ravintotekijät

Parhaiten tunnetut verenpaineeseen vaikuttavat elintapa- ja ravintotekijät ovat ylipaino, tupakointi, alkoholin käyttö, fyysinen aktiivisuus ja natriumin saanti (Aro 2005b, Kukkonen-Harjula 2005, Kantola 2008, Käypä hoito -suositus 2009). Näiden lisäksi vaikutusta verenpaineeseen voi olla myös kaliumin, kalsiumin, magnesiumin ja kuidun saannilla sekä

kasvisten, hedelmien, marjojen ja maitotuotteiden käytöllä ja ravinnon rasvan laadulla (Aro 2005b, Käypä hoito -suositus 2009).

Ylipaino on tärkein yksittäinen tekijä, joka selittää väestön kohonnutta verenpainetta (Aro 2005b). On osoitettu, että lihominen kohottaa ja laihduttaminen laskee verenpainetta (Neter ym. 2003, Horvath ym. 2008, Käypä hoito –suositus 2009). Neterin ym. (2003) meta-analyysin mukaan noin 5 kg:n laihtuminen alensi systolista verenpainetta 4,4 mmHg ja diastolista verenpainetta 3,6 mmHg. Verenpaineen alentuminen oli vielä suurempaa, mikäli painonpudotus oli yli 5 kg. Verenpaineen lasku onkin sitä suurempi mitä korkeampi on lähtöpaine ja mitä suurempi on painonlasku (Aro 2005b). Henkilöillä, joiden verenpainetasot ovat normaalit, on laihdutuksen vaikutus vähäinen. On hyvä huomioida, että laihduttaminen tuo mukanaan myös muita edullisia aineenvaihdunnallisia vaikutuksia, joilla voi välillisesti olla vaikutusta verenpaineeseen. Laihduttaminen esimerkiksi vähentää insuliiniresistenssiä ja insuliinin liikaeritystä sekä vaikuttaa edullisesti seerumin rasva-arvoihin (Aro 2005b). Lihavuus on metabolisessa oireyhtymässä keskeinen tekijä, johon vaikuttamalla myös muiden riskitekijöiden todennäköisyys pienenee.

Runsaasti liikkuvien henkilöiden verenpaineen on todettu olevan pienempi kuin vähän liikkuvien (Kukkonen-Harjula 2008, Neter ym. 2008, Käypä hoito -suositus 2009).

Tutkimusten mukaan kestävyystyyppinen liikunta pienentää sekä lepo- että kuormitusverenpainetta (Kukkonen-Harjula 2008, Neter ym. 2008). Vaikutus on todettavissa sekä niillä henkilöillä, joiden verenpaine on kohonnut, että normaalipaineisilla henkilöillä. Kohtuullisesti kuormittava liikunta vaikuttaa edullisesti verenpaineeseen (Kukkonen-Harjula 2008), mikä käytännössä tarkoittaa jonkin verran hengästymistä aiheuttavaa liikuntaa, esimerkiksi reipasta kävelyä. Amerikkalaisen selvityksen mukaan kestävyystyyppinen aerobinen liikunta vähensi systolista verenpainetta 2-5 mmHg ja diastolista verenpainetta 2-3 mmHg (Neter ym. 2008). Suomalaisen Käypä hoito -suosituksen selvityksen mukaan kestävyystyyppinen liikuntaharjoittelu (keskimäärin 3 x 40 min viikossa) vähensi verenpainetta keskimäärin 5/2 mmHg (Käypä hoito -suositus 2009). Myös lihasvoiman kohentamiseen tähtäävä harjoittelu saattaa vähentää lepoverenpainetta lähes samanveroisesti (3/4 mmHg) kuin kestävyysliikunta (Kukkonen-Harjula 2008, Käypä hoito -suositus 2009).

Alkoholin käytön ja verenpaineen välillä on havaittu selvä yhteys (Aro 2005b, Käypä hoito -suositus 2009). Verenpaineen muutos näyttäisi korreloivan suoraan alkoholin kulutuksen muutokseen (Aro 2005b). Miehillä jokainen päivittäinen annos alkoholia nostaa systolista verenpainetta noin 1 mmHg:n verran. Muutos toimii myös toiseen suuntaan, eli alkoholin käytön vähentäminen laskee verenpainetta (Aro 2005b). Käypä hoito -suosituksen selvityksen mukaan runsaan alkoholin käytön vähentäminen 21–28 alkoholiannoksella viikossa (3–4 annosta päivässä) alentaa kohonnutta verenpainetta 3/2 mmHg (Käypä hoito -suositus 2009). Alkoholin käytön lisähaittana näyttäisi olevan myös se, että sen liikakäytön seurauksena verenpaineen muu hoito vaikeutuu, esimerkiksi myöntövyys eri hoitomenetelmille on voi olla heikentynyt (Aro 2005b) ja verenpainelääkityksen teho vähentynyt (Käypä hoito -suositus 2009). Lisäksi alkoholin käyttö saattaa edesauttaa painonnousua sen runsaan energiasisällön vuoksi ja siten välillisesti kasvattaa riskiä verenpaineen kohoamiselle. Finravinto 2007-tutkimuksen mukaan työikäiset (25–64-vuotiaat) suomalaiset miehet saavat alkoholista 5 % päivittäisestä energiasta, naisilla vastaava osuus on 2 % (Paturi ym 2008). Todellisuudessa alkoholin osuudet ovat todennäköisesti suurempia, koska esim. viikonloppujuominen ei välttämättä näy kattavasti tutkimuksessa.

Ravintotekijöistä natrium lienee eniten tutkittu verenpaineeseen vaikuttava tekijä. Natriumin saannin on todettu vaikuttavan verenpaineeseen, mutta vaikutusmekanismeista ei olla täysin selvillä. Suomessa on arvioitu, että suolan saannin vähentäminen 5 g:lla vuorokaudessa madaltaisi systolista verenpainetta keskimäärin 6 mmHg ja diastolista painetta 4 mmHg (Aro 2005b). Suomalaiset työikäiset miehet saavat natriumia keskimäärin 3,3 g ja naiset 2,4 g vuorokaudessa (Paturi ym. 2008). Suolana tämä tarkoittaa miehillä n. 8,3 g ja naisilla 6,0 g vuorokaudessa. Päivittäinen natriumin fysiologinen tarve on vain 0,5–1 g/vrk (Aro 2005b), joten liian vähäinen natriumin saanti on harvoin ongelma. Suomalaisten suolan saanti on kuitenkin vähentynyt viime vuosina ja naisten osalta saanti on jo hyvin lähellä nykyistä suositusta (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2005). Natriumin saannin vähentämisen on todettu myös tehostavan verenpainelääkkeiden tehoa sekä vähentävän verenpainelääkkeiden tarvetta (Käypä hoito -suositus 2009).

Kaliumlisän on joissain tutkimuksissa todettu madaltavan verenpainetta (Aro 2005b, Käypä hoito -suositus 2009). Noin 2000 mg:n suuruinen kaliumlisä vuorokaudessa saattaa alentaa

verenpainetta (Käypä hoito -suositus 2009). Kaliumin saannin lisääminen voi alentaa verenpainetta erityisesti silloin, kun natriumin saanti on runsasta (Aro 2005b).

Myös kalsiumin saannin ja verenpaineen välillä on todettu käänteinen yhteys joissakin väestöissä (Aro 2005b). On esitetty, että noin 1000 mg:n suuruinen kalsiumlisä saattaa alentaa systolista verenpainetta keskimäärin 1-2 mmHg (Käypä hoito -suositus 2009). Kalsiumin yhteys verenpaineeseen on kuitenkin vielä jokseenkin epäselvä. Esimerkiksi Suomen oloissa tyypillisen runsaan kalsiumin saannin muutoksilla ei näyttäisi olevan vaikutusta verenpaineeseen (Aro 2005b). Myös magnesiumlisä saattaa madaltaa diastolista verenpainetta (Käypä hoito -suositus 2009). Magnesiumin saannin ja verenpaineen väliset yhteydet ovat kuitenkin epidemiologissa tutkimuksissa olleet osin ristiriitaisia (Aro 2005b). Suomalaisten magnesiumin saanti vastaa keskimäärin hyvin suosituksia (Paturi ym. 2008).

On myös esitetty, että runsaasti kasviksia ja hedelmiä sisältävä ruokavalio madaltaisi verenpainetta (John ym. 2002, Aro 2005b, Käypä hoito -suositus 2009). Vaikutus verenpaineeseen voi välittyä lisääntyneen kaliumin, magnesiumin ja kuidun saannin kautta. Lisäksi runsaammalla ravintokuidun saannilla on todettu olevan itsenäinen, mutta vähäinen verenpainetta alentava vaikutus (Aro 2005b, Käypä hoito -suositus 2009). Kuitulaaduista vesiliukoisen kuidun vaikutuksen on esitetty olevan liukenematonta kuitua suurempi. Runsaasti kasviksia ja hedelmiä sisältävän ruokavalion verenpainetta alentava vaikutus tehostuu, mikäli ruokavalioon lisätään vähärasvaisia maitovalmisteita ja/tai vähennetään natriumin ja tyydyttyneen rasvan saantia (Käypä hoito -suositus 2009). Joissakin väestötutkimuksissa tyydyttyneiden rasvojen saanti on korreloinut suoraan ja tyydyttymättömien rasvahappojen saanti käänteisesti verenpaineeseen (Aro ym. 1998, Aro 2005b). Tyydyttyneiden rasvojen korvaaminen tyydyttymättömillä voi madaltaa myös LDL-kolesterolipitoisuutta ja sen myötä pienentää korkeaan verenpaineeseen liittyvää sepelvaltimotaudin riskiä.

2.3 D-VITAMIININ YHTEYS VERENPAINEESEEN

Maailmanlaajuisesti verenpaineen on todettu nousevan lineaarisesti sitä enemmän mitä kauempana päiväntasaajalta ollaan (Rostand 1997). Etäisyys päiväntasaajalta on luonnollisesti myös verrannollinen päivittäiseen auringonvalon ja UVB-säteilyn määrään; valon määrä vähenee etäännyttäessä päiväntasaajalta. Koska auringonvalon UVB-säteily on merkittävä D-vitamiinin lähde, on esitetty, että auringonvalon määrällä, ja sen kautta myös D-vitamiinin saannilla voisi olla yhteyttä verenpainetasoihin.

Myös ihon pigmentaation on todettu olevan yhteydessä verenpainetasoihin (Rostand 1997). Yhdysvaltojen ja Iso-Britannian tummaihoisilla on todettu korkeampia verenpainetasoja kuin valkoihoisilla (Chaturvedi ym. 1993, Scragg ym. 2007). Auringon UVB-säteilyn fotosynteesi eli D₃-vitamiinin muodostuminen iholla on vähäisempää tummaihoisilla kuin valkoihoisilla (Rostand 1997). Tästä syystä tummaihoisten D-vitamiinin kokonaissaanti jää pienemmäksi kuin valkoihoisilla, mikä puoltaa käsitystä, että D-vitamiinistatus saattaisi olla yhteydessä verenpaineeseen.

Hermosto ja hormonit säätelevät verisuonten toimintaa. Arteriolien eli pikkuvaltimoiden läpimitan muutos on tärkein valtimoverenpainetta säätelevä tekijä (Haug ym. 1999). Kun sympaattisen hermoston aktiivisuus lisääntyy, useimpien elinten pikkuvaltimot supistuvat ja verenkierron ääreisvastus lisääntyy. Adrenaliini, noradrenaliini ja angiotensiini vaikuttavat pikkuvaltimoja supistavasti. Sydämen minuuttitilavuuden pysyessä muuttumattomana vastuksen suureneminen johtaa verenpaineen suurenemiseen. Ääreisvastuksen suureneminen vaikuttaa erityisesti diastoliseen verenpaineeseen. Verenpaineen pitkäaikais-säätelyssä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on keskeinen (Luomanmäki 2000). Reniini lisää angiotensiini II:n muodostumista, joka supistaa pikkuvaltimoita ja lisää aldosteronin erittymistä. Aldosteroni edelleen minimoi natriumin ja veden eritystä munuaisissa, mikä lisää verivolyymiä ja kohottaa siten verenpainetta yhdessä angiotensiinin aiheuttaman suurentuneen verisuonivastuksen kanssa. D-vitamiinin verenpainetta alentavan mekanismin arvellaan perustuvan sen mahdollisuuteen vaikuttaa reniini-angiotensiini-järjestelmän toimintaan (Pilz ym. 2009, Ullah ym. 2010). On ehdotettu, että D-vitamiini olisi voimakas

umpieritteinen reniinin muodostumisen estäjä elimistössä (Li ym. 2004). Reniinin muodostumisen heikkeneminen vähentää angiotensiinin muodostumista ja edelleen aldosteronin erittymistä, ja nämä muutokset aiheuttavat verenpaineen laskun.

Ravinnon ja seerumin D-vitamiinin yhteyttä verenpaineeseen on tutkittu sekä väestö- että kokeellisten tutkimusten avulla. Tässä kirjallisuuden yhteydessä käyn läpi merkittävimpien aikaisempien 25(OH)D -pitoisuuden ja verenpaineen välistä yhteyttä kuvaavien poikkileikkaustutkimuksien keskeisiä tuloksia. Lisäksi kuvaan aikaisempien seurantatutkimusten ja kokeellisten tutkimusten havaintoja. Kokeellisten tutkimusten asetelmat vaihtelevat keskenään mm. annetun D-vitamiinilisän ja hoitoajan suhteen, mikä hankaloittaa jonkin verran tulosten keskinäistä vertailua. Kokeellisia tutkimuksia D-vitamiinilisän ja verenpaineen välisistä yhteyksistä kuitenkin tarvitaan vahvistamaan väestöpohjaisten tutkimusten tuloksia. Lisäksi kokeelliset tutkimukset voivat antaa pohjaa mahdollisille suosituksille, joissa D-vitamiinia voitaisiin käyttää kohonneen verenpaineen hoidollisiin tarkoituksiin.

2.3.1 Poikkileikkaustutkimukset

Yhdysvaltalaisessa National Health and Nutrition Examination Survey- poikkileikkaustutkimuksessa (NHANES III) haluttiin selvittää, selittääkö alhainen seerumin D-vitamiinipitoisuus verenpaineen kohoamista tummaihoisilla (Scragg ym. 2007). Tässä tutkimuksessa todettiin seerumin 25(OH)D- pitoisuuden olevan alhaisin (keskimäärin 49 nmol/l) tummaihoisilla ja korkein (keskimäärin 79 nmol/l) valkoihoisilla. Näiden välille seerumin 25(OH)D-pitoisuuden mukaan (keskimäärin 68 nmol/l) sijoituivat amerikanmeksikolaiset. Etniseen taustaan verrannollinen 25(OH)D- pitoisuus selitti noin puolet tummaihoisten kohonneen verenpaineen esiintyvyydestä valkoihoisiin verrattuna (Scragg ym.2007). Käänteinen yhteys 25(OH)D-pitoisuuden ja verenpaineen välillä havaittiin tilastollisesti merkitseväksi erityisesti systolisen verenpaineen osalta (Scragg ym. 2007) (taulukko 1). Taulukkoon 1 (s.22) on koottu merkittävimpien 25(OH)D-pitoisuuden ja verenpaineen välistä yhteyttä kuvaavien poikkileikkaustutkimusten keskeiset tulokset. Scraggin ym. tutkimuksessa käänteinen korrelaatio 25(OH)D:n ja systolisen verenpaineen

välillä oli voimakkaampi yli 50-vuotiailla kuin sitä nuoremmilla. Tutkimuksessa oli mukana 12644 yli 20-vuotiaasta tutkittavaa, jotka edustivat kattavasti koko Yhdysvaltain väestöä.

Judd ym. (2008) tutki NHANES III- aineistosta iän, 25(OH)D:n ja verenpaineen yhteyttä. Tuloksena havaittiin, että korkea 25(OH)D-pitoisuus (> 80 nmol/l) vähensi ikään suhteutettua systolisen verenpaineen nousua (taulukko 1). Tutkittavilla, joilla 25(OH)D- pitoisuus oli >80 nmol/l) systolisen verenpaineen todettiin kohoavan $0,40$ mmHg/vuosi. Tutkittavilla, joilla 25(OH)D- pitoisuus oli alle 50 nmol/l systolisen verenpaine kohosi $0,50$ mmHg/vuosi.

Martin ym. (2007) tutki samasta NHANES III-aineistosta yleisesti sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä ja havaitsi kohonneen verenpaineen esiintyvyyden olevan suurempaa henkilöillä, joilla on matala seerumin 25(OH)D-pitoisuus (taulukko 1).

Saksan kansallisessa terveys ja ravitsemustutkimuksessa etsittiin elimistön D-vitamiinitilan ja terveystekijöiden välisiä yhteyksiä. Mukana oli 4030 $18 - 79$ -vuotiaasta tutkittavaa, jotka edustivat kattavasti saksalaista aikuisväestöä. Tutkimuksessa todettiin merkitsevästi matalampia seerumin 25(OH)D-pitoisuuksia naisilla, joilla oli verenpaine koholla (taulukko 1) (Hintzpeter ym 2008).

Brittiläisen kohortin poikkileikkaustutkimuksessa tutkittiin 25(OH)D:n, IGF-1:n eli insuliinin kaltaisen kasvutekijän ja metabolisen oireyhtymän välisiä yhteyksiä (taulukko 1) (Hyppönen ym. 2008). Tuloksissa havaittiin, että todennäköisyys korkean verenpaineen esiintyvyydelle oli suurempi 25(OH)D – pitoisuuden matalimmassa kolmanneksessa ylimpään kolmannekseen verrattuna (taulukko 1).

Espanjalaisessa poikkileikkaustutkimuksessa todettiin 25(OH)D₃- pitoisuuden korreloivan positiivisesti sekä systolisen että diastolisen verenpaineen kanssa miehillä, joilla on VDR-geenin toiminnassa poikkeavaa monimuotoisuutta (taulukko 1) (Muray ym. 2003). Naisten kohdalla 25(OH)D₃-pitoisuuden ei havaittu olevan yhteydessä systoliseen tai diastoliseen verenpaineeseen. Tutkimuksessa oli mukana terveitä espanjalaisia teollisuustyöntekijöitä, verenluovuttajia ja armeijan kadetteja.

Taulukko 1. Seerumin 25(OH)D-pitoisuuden ja verenpaineen välistä yhteyttä kuvaavat merkittävimmät poikkileikkaustutkimukset ja niiden keskeiset tulokset.

Kirjoittajat, vuosi, tutkimuksen nimi	n	Tutkittavien sukupuoli ja ikä	Keskeinen tutkimustulos
Scragg ym. 2007 NHANES III 1988-1994	12644	≥ 20-vuotiaat miehet ja naiset	Käänteinen yhteys 25(OH)D:n ja systolisen verenpaineen välillä, erityisesti yli 50-vuotiailla. Systolinen verenpaine 3,0 mmHg matalampi 25(OH)D- pitoisuuden mukaan ylimmässä neljänneksessä (≥85,7 nmol/l) alimpaan neljännekseen (≤40,4 nmol/l) verrattuna.
Judd ym. 2008 NHANES III 1988-1992	7699	≥ 20-vuotiaat miehet ja naiset	Korkea 25(OH)D-pitoisuus (> 80 nmol/l) vähensi valkoihoisilla ikään suhteutettua systolisen verenpaineen kohoamista 20 % verrattuna niihin, joilla 25(OH)D-pitoisuuden oli matala (<50 nmol/l).
Martins ym. 2007 NHANES III 1988-1994	15088	≥ 20-vuotiaat miehet (n=7186) ja naiset (n=7902)	Todennäköisyys kohonneen verenpaineen esiintyvyydelle 30 % suurempi tutkittavilla, jotka kuuluivat 25(OH)D-pitoisuuden alimpaan neljännekseen (< 52,5 nmol/l) 25(OH)D-pitoisuuden ylimpään neljännekseen (≥ 92,5) verrattuna.
Hintzpeter ym. 2008 German National Health Interview and Examination Survey 1998, German Nutrition Survey	4030	18-79-vuotiaat miehet (n=1763) ja naiset (n=2267)	Kohonneen verenpaineen esiintyvyys suurempi (50,1 %) naisilla tutkittavien 25(OH)D-pitoisuuden alimmassa neljänneksessä ylimpään neljännekseen (30,1 %) verrattuna. Miesten osalta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.
Hyppönen ym. 2008 1958 British Birth Cohort 2002-2004	6810	45-vuotiaat valkoihoiset brittiläiset miehet ja naiset	Korkean verenpaineen todennäköisyys 25 % pienempi 25(OH)D pitoisuuden ylimmässä kolmanneksessa alimpaan kolmannekseen verrattuna.

(jatkuu)

Taulukko 1 jatkuu

Kirjoittajat, vuosi, tutkimuksen nimi	n	tutkittavien sukupuoli ja ikä	Keskeinen tutkimustulos
Reis ym. 2007 Rancho Bernardo Study 1997–1999	1070	44-96-vuotiaat miehet (n=410) ja naiset (n=660)	Ei yhteyttä 25(OH)D-pitoisuuden ja verenpaineen välillä.
Murray ym. 2003	590	Espanjalaiset miehet (n=260) ja naiset (n=330) keski-ikä 36 vuotta	Positiivinen korrelaatio sekä systolisen (r = 0,53) että diastolisen (r = 0,48) verenpaineen ja 25(OH)D ₃ pitoisuuden välillä miehillä, joilla VDR-geenissä poikkeavaa monimuotoisuutta.
Lee ym. 2009 European Male Ageing Study	3069	Eurooppalaiset 40 – 79- vuotiaat miehet	Käänteinen yhteys 25(OH)D:n ja systolisen verenpaineen välillä. 25(OH)D- pitoisuuden alimmassa viidenneksessä systolinen verenpaine 5,3 mmHg korkeampi kuin ylimmässä viidenneksessä
Snijder ym. 2007 Longitudinal Aging Study Amsterdam	1205	yli 64-vuotiaat hollantilaiset miehet ja naiset	Seerumin 25(OH)D:llä ei yhteyttä diastoliseen tai systoliseen verenpaineeseen.

NHANES- National Health and Nutrition Examination Survey
VDR- Vitamin D Receptor, D-vitamiinireseptori

Vuonna 2009 julkaistussa poikkileikkaustutkimuksessa havaittiin käänteinen yhteys ikävakioidun 25(OH)D:n ja systolisen verenpaineen välillä (taulukko 1) (Lee ym. 2009). Tutkimuksen aineistona oli 3069 European Male Ageing Study:ssa mukana ollutta keski-ikäistä ja sitä vanhempaa (40 - 79 -vuotiaita) eurooppalaista miestä, joiden keski-ikä oli 60 vuotta. Tutkittavat olivat kahdeksasta eri Euroopan maasta: Italiasta, Belgiasta, Puolasta, Ruotsista, Iso-Britanniasta, Espanjasta, Unkarista ja Virosta.

Vaikka isoimmissa väestöpohjaisissa poikkileikkaustutkimuksissa on yleensä havaittu käänteinen yhteys seerumin 25(OH)D- pitoisuuden ja kohonneen verenpaineen välillä, löytyy tutkimuksista muutamia poikkeuksia. Kahdessa verraten suuressa väestöpohjaisessa poikkileikkaustutkimuksessa ei havaittu yhteyttä verenpaineen ja seerumin 25(OH)D-pitoisuuden välillä (taulukko 1) (Reis ym. 2007, Snijder ym. 2007). Snijderin ja Reisin tutkimuksissa huomion arvoista on tutkittavien korkeampi ikä muihin edellä mainittuihin

tutkimuksiin verrattuna. Snijderin tutkimuksessa tutkittavat olivat yli 64-vuotiaita ja Reisin tutkimuksessa 44 - 96-vuotiaita keski-ikä ollessa 75 vuotta.

2.3.2 Seurantatutkimukset

Tänä vuonna julkaistun tutkimuksen mukaan seerumin 25(OH)D- pitoisuus ei ennustanut kohonneen verenpaineen ilmaantumista tai verenpaineen nousua tulevaisuudessa (Jorde ym. 2010a). Tutkimuksen seuranta-aika oli 14 vuotta ja tutkimuksessa oli koko tutkimusajan mukana 2385 henkeä. Tutkimuksen alussa tehdyssä poikkileikkaustutkimuksessa, jossa mukana oli 4125 tutkittavaa, sen sijaan havaittiin käänteinen korrelaatio 25(OH)D-pitoisuuden ja verenpaineen välillä (Jorde ym. 2010a). Myöskään Forouhin ym. (2008) julkaisemassa prospektiivisessä väestöpohjaisessa seurantatutkimuksessa ei löydetty yhteyttä 25(OH)D:n ja myöhemmän verenpaineen kohoamisen välillä. Mukana oli 524 satunnaisotannalla valittua miestä ja naista, jotka kuuluivat brittiläisen Ely Study-aineistoon. Pohjatutkimukset tehtiin vuonna 1990, jolloin tutkimushenkilöt olivat 40–69 -vuotiaita. Seuranta-aika oli 10 vuotta. Pohjatutkimuksissa kuitenkin tuloksena havaittiin käänteinen yhteys 25(OH)D:n ja systolisen sekä diastolisen verenpaineen välillä (Forouhi ym. 2008).

Aiemmissa kahdessa prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa on sen sijaan löydetty yhteys mitatun 25(OH)D- pitoisuuden ja myöhemmän verenpaineen kohoamisen välillä (Forman ym. 2007). Health Professionals Follow-Up Study:n (HPFS) koko 51529 tutkittavan aineistosta otettiin mukaan 613 miestä, joilla ei alkutilanteessa todettu kohonnutta verenpainetta ja joilta oli saatavilla veren 25(OH)D- pitoisuus. Seurantatutkimuksen lähtötilanteessa 1994 miehet olivat 48 – 83 -vuotiaita. Seurantatutkimukset tehtiin neljän ja kahdeksan vuoden jälkeen. Neljän vuoden seurantatutkimusten (2282 henkilövuotta) tuloksista oli nähtävissä, että matala seerumin 25(OH)D -pitoisuus (<37,5 nmol/l) ennakoii yli kuusinkertaista riskiä sairastua verenpainetautiin verrattuna tutkittaviin, joiden 25(OH)D-pitoisuus oli suurempi tai yhtä suuri kuin 75 nmol/l. Kahdeksan vuoden jälkeen (4243 henkilövuotta) riski oli noin kolme ja puoli-kertainen. Nurses` Health Study:ssa seurattiin vuodesta 1990 lähtien 1198 naista, joilla ei lähtötilanteessa ollut kohonnutta verenpainetta. Alkutilanteessa naiset olivat iältään 44 - 69-vuotiaita. Seurantatutkimukset tehtiin neljän ja kahdeksan vuoden jälkeen. Neljän vuoden

seuranta-aikana riski sairastua kohonneeseen verenpaineeseen oli lähes kolminkertainen niillä, joilla 25(OH)D-pitoisuus oli alle 37,5 nmol/l verrattuna tutkittaviin, joiden 25(OH)D-pitoisuus oli yli 75 nmol/l (Forman ym. 2007).

Prospektiivisessa upotetussa tapaus-verrokki tutkimuksessa havaittiin plasman 25(OH)D-pitoisuuden olevan käänteisesti yhteydessä myöhemmin mitattuun kohonneeseen verenpaineeseen naisilla (Forman ym. 2008). Tutkittavia oli 742 verrokkia ja 742 tapasta, joille myöhemmin kehittyi kohonnut verenpaine. Lähtötilanteessa tutkittavat olivat iältään 32–52 -vuotiaita ja heidän verenpainetasonsa olivat normaalit. Tutkimuksessa havaittiin, että alimpaan neljännekseen (25(OH)D-pitoisuus < 55 nmol/l) kuuluvilla tutkittavilla oli 66 % suurempi todennäköisyys sairastua myöhemmin kohonneeseen verenpaineeseen ylimpään neljännekseen (> 80,5 nmol/l) kuuluviin verrattuna (Forman ym. 2008).

2.3.3 Kokeelliset tutkimukset

Pfeiferin ym. (2001) kokeellisessa kaksois-sokkoutetussa tutkimuksessa tutkittiin D-vitamiinin vaikutusta verenpaineeseen iäkkäillä naisilla. Tutkittavia oli 148 ja heidän keski-ikä oli 74 vuotta. Tutkittavat saivat kahdeksan viikon ajan joko D₃-vitamiinia 20 mg ja kalsiumia 1200 mg tai ainoastaan kalsiumia 1200 mg vuorokaudessa. Tutkimuksessa havaittiin, että D-vitamiinia saaneiden ryhmässä systolinen verenpaine aleni 7,4 mmHg (9,3 %) ainoastaan kalsiumia saaneisiin verrattuna ($p = 0,02$). Tilastollisesti merkittävää eroa ei havaittu diastolisessa verenpaineessa ryhmien välillä. D₃-vitamiinia saaneiden ryhmässä 81 %:lla tutkittavista systolinen verenpaine aleni vähintään 5 mmHg. Huomion arvoista on myös se, että kahdeksan viikkoa kestänyt D₃-lisä 20 mg vuorokaudessa nosti seerumin 25(OH) D₃ -pitoisuutta 72 % lähtöarvoihin verrattuna. Seerumin 25(OH)D₃-pitoisuus alussa oli 25,7 nmol/l \pm 13,6 ja lopussa 64,8 \pm 25,8. (Pfeifer ym. 2001).

Skotlannissa tehdyssä kaksois-sokkoutetussa lumekontrolloidussa kokeellisessa tutkimuksessa todettiin D-vitamiinilisän pienentävän systolista verenpainetta (Sugden ym. 2008). Verenpaine aleni D-vitamiinia saaneiden ryhmässä 14 mmHg lumeryhmään verrattuna. D-vitamiinia annettiin D₂-lisänä kerta-annoksena 100 000 IU:a eli 2500 µg. Kahdeksan viikon

seuranta-ajalle jaettuna D-vitamiinin vuorokausiannokseksi tuli tällöin n. 45 µg. Tutkittavat olivat tyypin 2 diabetesta sairastavia ja heidän keski-ikänsä oli 64- vuotta. Mukaan otettavien tutkittavien 25(OH)D-pitoisuuden tuli olla lähtötilanteessa alle 50 nmol/l. Keskimääräinen 25(OH)D-pitoisuus alkutilanteessa oli 38,3 nmol/l. Kolmekymmentäneljä tutkittavaa säilyi tutkimuksessa mukana kahdeksan viikon seuranta-ajan. Tästä tutkimuksesta kannattaa huomioida se, että tutkittavien D-vitamiinistatus oli lähtötilanteessa matala, mikä saattaa selittää varsin suurta systolisen verenpaineen madaltumista. Annettu D-vitamiinin kerta-annos (2500 µg) oli myös varsin suuri. (Sugden ym. 2008).

Eräässä suuressa kokeellisessa tutkimuksessa on saatu päinvastaisia tuloksia edellä mainittuihin tutkimuksiin verrattuna. The Women's Health Initiative Calcium/Vitamin D-tutkimuksessa ei löydetty vaikutusta verenpaineeseen tutkittavilla, jotka saivat päivittäin D-vitamiinilisää 10 µg (D₃-vitamiinina) ja kalsiumlisää 1000 mg (Margolis ym. 2008). Tutkimukseen osallistui 36 282 vaihdevuodet ohittanutta naista. Tästä tutkimuksesta on hyvä huomioida D-vitamiinilisän varsin pieni annostus. Seitsemän vuoden seuranta-ajan jälkeen ei havaittu merkittävää eroa systolisessa eikä diastolisessa verenpaineessa alkutilanteeseen verrattuna (Margolis ym. 2008).

UVB-säteilytyksen on todettu madaltavan sekä systolista että diastolista verenpainetta (Krause ym. 1998). Krausen ym. tutkimuksessa 18 tutkittavaa, joilla oli lievästi kohonnut hoitamaton verenpaine, saivat joko UVB- tai UVA-säteilytystä turvallisena annoksena kuuden viikon ajan. Plasman 25(OH)D- pitoisuus nousi UVB-ryhmässä 162 % (alussa keskimäärin 57,6 nmol/l (12,0-91,2) ja lopussa 151,2 nmol/l (100,8-273,6)). UVB-ryhmässä verenpaine aleni sekä systolisen että diastolisen paineen osalta 6 mmHg. UVB-säteilytyksen vaikutus verenpaineeseen perustuneekin D-vitamiinistatuksen muutoksiin. UVA-ryhmässä ei muutoksia verenpaineessa havaittu. (Krause ym. 1998).

Kokeellisista tutkimuksista tehdyn meta-analyysin mukaan D-vitamiinilisän havaittiin vaikuttavan verenpaineeseen henkilöillä, joilla verenpaine oli koholla (Witham ym. 2009). Diastolinen verenpaine aleni vähän, mutta tilastollisesti merkitsevästi D-vitamiinia saaneiden ryhmässä kontrolliryhmään verrattuna. Vastaavaa ei havaittu tutkittavilla, joilla verenpaineen lähtötaso oli normaali. Meta-analyysissä oli mukana kahdeksan kokeellista kontrolloitua

tutkimusta. Samanlaisia päätelmiä todetaan myös Nemerovskin ym. (2009) katsauksessa, jonka mukaan potilailla, joilla oli kohonnut verenpaine, saatiin verenpaine laskemaan D-vitamiinihoidolla (Nemerovski ym. 2009). Myös Pilzin ym. (2009) katsauksen mukaan useat kliiniset tutkimukset tukevat väitettä, että riittävä D-vitamiinin saanti madaltaisi valtimoverenpainetta. Niinikään Pilz ym. painottaa havaintoa, jonka mukaan D-vitamiinin verenpainetta alentava vaikutus on merkittäväntä henkilöillä, joilla verenpaine on kohonnut. Pilzin katsauksessa mukana olleista tutkimuksista on kuitenkin huomioitava, että lähes niissä kaikissa verenpaineen arvio perustui yhteen mittaukseen, joka voi antaa vain karkean arvion todellisesta verenpaineesta. Toistaiseksi on vielä määrittämättä, mikä on D-vitamiinistatuksen optimaalinen taso haluttaessa saavuttaa suurin hyöty verenpaineeseen (Martini ja Wood 2008) ja kuinka suuret D-vitamiiniannokset olisivat optimaalisia kohonneen verenpaineen hoidolliseen tarkoitukseen.

2.3.4 Mahdolliset vaikutusmekanismit

D-vitamiinin verenpainetta alentavien ominaisuuksien arvellaan perustuvan sen vaikutuksiin reniini-angiotensiini-aldosteroni- järjestelmässä, verisuonien supistumista säätelevissä soluissa, ja kalsiumaineenvaihdunnassa (Pilz ym. 2009).

Kokeellinen tutkimusaineisto esittää, että D-vitamiinin fysiologisesti aktiivisin muoto $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, eli kalsitrioli, vaikuttaa suoraan sydänlihakseen, kontrolloi lisäkilpirauhas-hormonien eritystä sekä säätelee reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmää ja immuunijärjestelmää (Nemerovski ym. 2009). Kokeellisten tutkimusten perusteella on havainnoitu, että kalsitrioli olisi voimakas umpieritteinen reniinin muodostumisen estäjä elimistössä (Li ym. 2004). Reniinin muodostumisen väheneminen vähentää angiotensiinin muodostumista ja edelleen aldosteronin erittymistä, ja nämä muutokset aiheuttavat verenpaineen laskun. Edellä mainittujen biologisten vasteiden vuoksi riittämättömän D-vitamiinin saannin ajatellaan vaikuttavan verenpaineeseen sekä useisiin verisuoni- ja sydänsairauksiin (Nemerovski ym. 2009).

On myös esitetty, että D-vitamiinin verenpainetta alentava vaikutus välittyisi osin lisäkilpirauhas-hormonin (PTH) ja seerumin kalsiumtasojen kautta (Pilz ym. 2009). Matalat D-vitamiinitasot nostavat PTH:n pitoisuutta elimistössä (Aro 2005a). Tällä pyritään turvaamaan normaali veren kalsiumtaso. PTH nostaa kalsiumtasoa pääasiassa tehostamalla 25(OH)D:n muodostumista kalsitrioliksi ja lisäämällä kalsiumin vapautumista luustosta ja imeytymistä ohutsuolesta (Holick 2007). Tutkimuksissa PTH:n on todettu olevan yhteydessä verenpaineeseen (Fitzpatrick ym. 2008). Vaikutusmekanismit ovat epäselvät, mutta on esitetty, että PTH vaikuttaa verisuonten seinämällä oleviin sileisiin lihassoluihin. Arvellaan, että soluvaikutus välittyisi edelleen vähentämällä suonten joustavuutta, mistä seuraisi verenpaineen nousua. Matala kalsiumpitoisuus voi myös olla itsenäisenä tekijänä nostamassa verenpainetta (Peterlik ja Cross 2005).

Lisäksi on esitetty, että D-vitamiinin puutos aiheuttaa insuliiniresistenssiä (Pittas ym. 2007). Hormonaalisena tekijänä insuliini lisää sympaattisen hermoston aktiivisuutta ja natriumin takaisin imeytymistä munuaisista (Aro 2005b). Insuliiniresistenssi johtaa insuliinin liikaeritykseen ja aineenvaihdunnallisiin muutoksiin, joista seuraa sympaattisen hermoston aktivaation lisääntyminen, veden pidättäytyminen elimistöön, plasmatilavuuden kasvu ja näiden myötä verenpaineen nousu.

3 TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää seerumin D-vitamiinipitoisuuden yhteyttä verenpaineeseen ja verenpainetautiin 53–73 -vuotiailla itäsuomalaisilla miehillä.

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

4.1 AINEISTO

Tämä pro gradu -työ on poikkileikkaustutkimus, jonka aineistona on kuopiolaisen Sepelvaltimotaudin vaaratekijätutkimus (SVVT)- kohortin 11-vuotisseuranta-aineisto. SVVT-aineiston keruu aloitettiin vuonna 1984 ja alkututkimukset tehtiin vuosina 1984–1989. Mukaan saatiin väestöpohjaisessa satunnaisotannassa kaikista 3235 kutsutuista 2682 itäsuomalaista miestä Kuopion ja lähikuntien alueelta ikäluokista 42, 48, 54 ja 60 vuotta. Neljän vuoden seurantatutkimukset tehtiin vuosina 1991–1993 1038 miehelle. Yhdentoista vuoden seurantatutkimukset tehtiin vuosina 1998–2001 ja niissä mukana oli 854 miestä alkuperäisestä tutkimusjoukosta.

Sepelvaltimotaudin vaaratekijätutkimus on hyväksytty Kuopion yliopistosairaalan tutkimuseettisessä toimikunnassa. Kaikki tutkittavat ovat antaneet kirjallisen suostumuksen tutkimukseen osallistumisesta.

4.2 MITTAUKSET

Tutkimuskäyntien yhteydessä selvitettiin sepelvaltimotaudin yleisesti tunnettuja riskitekijöitä kuten verenpaine, kaulavaltimoiden seinämien paksuus ja seerumin rasva-arvot sekä ravinnonkäyttö. Tupakointi ja alkoholin käyttö sekä lääkitykset ja sairaushistoria selvitettiin kyselylomakkeilla, jotka tarkastettiin haastattelemalla. Tutkittavien verinäytteistä on tehty runsaasti biokemiallisia määrytyksiä. Verinäytteet otettiin 12 tunnin paaston jälkeen aamulla klo 8 ja 10 välillä 30 minuutin levon jälkeen. Lisäksi tutkittavia ohjeistettiin olemaan tupakoimatta 12 tuntia ja juomatta alkoholia kolme päivään ennen mittauksia. Tutkittavien pakastetuista verinäytteistä määritettiin seerumin 25(OH)D- pitoisuus syksyllä 2009 HPLC-menetelmällä.

Tutkittavien ravinnonkäyttöä selvitettiin neljän päivän ruokapäiväkirjojen avulla. Ravitsemusterapeutti ohjeisti tutkittavat ruokapäiväkirjan täyttämiseen ja tarkasti täytetyt ruokapäiväkirjat toisella tutkimuskäynnillä (Rissanen ym. 2003). Ruokapäiväkirjat analysoitiin NUTRICA- ravintolaskelmaohjelmalla. Fyysistä vapaa-ajan aktiivisuutta arvioitiin käyttäen Minnesota mallista mukailtua edeltävän 12-kuukauden fyysisen aktiivisuuden historiakyselyä (Lakka ja Salonen 1992).

Lepoverenpaineen mittaukset tekivät tutkimushoitajat. Ennen verenpaineen mittausta tutkittavat lepäsivät selinmakuulla viisi minuuttia. Sen jälkeen mittauksia tehtiin yhteensä kuusi viiden minuutin välein: kolme mittausta makuuasennossa, yksi seisoen ja kaksi istuen. Mittauksien keskiarvoista laskettiin verenpaineen siten, että kuuden systolisen verenpaineen mittausarvojen keskiarvo määrittää systolisen verenpaineen ja kuuden diastolisen verenpaineen keskiarvo määrittää diastolisen verenpaineen. Tutkittavan katsottiin sairastavan verenpainetauti, mikäli hänen systolinen verenpaine oli yli 160 mmHg tai diastolinen paine yli 100 mmHg, tai hän käytti verenpainelääkkeitä.

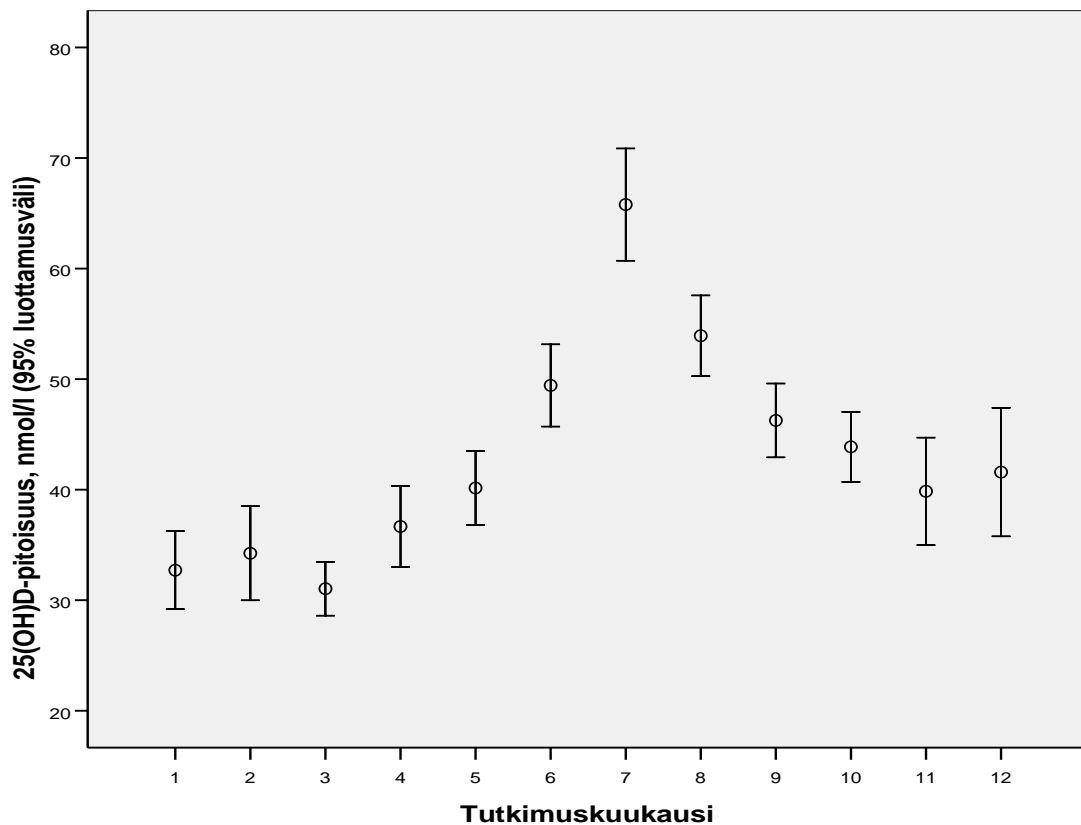
4.3 TILASTOLLISET MENETELMÄT

Tulosten analysointiin käytettiin SPSS for Windows 14.0 - ohjelmaa. Aineisto jaettiin neljänneksiin seerumin 25(OH)D- pitoisuuden mukaan. Muuttujien keskiarvot ja keskihajonnat määritettiin koko aineistossa ja 25(OH)D-pitoisuuden neljänneksissä. Vakioimattomat muuttujien lineaariset trendit 25(OH)D-pitoisuuden neljänneksissä analysoitiin jatkuville muuttujille varianssianalyysillä ja luokitelluille muuttujille ristiintaulukoinnilla ja χ^2 -testillä. Seerumin 25(OH)D-pitoisuuden ja verenpaineen välistä yhteyttä analysoitiin varianssianalyysillä ja lineaarisella regressiolla. Regressiosta luotiin sekä systoliselle että diastoliselle verenpaineelle kaksi mallia, joissa huomioitiin sekoittavien tekijöiden vaikutus. Mallissa 1 vakioitiin iän ja tutkimusvuoden vaikutus. Mallissa 2 vakioitiin lisäksi tutkimuskuukausi, verenpainelääkitys, painoindeksi, alkoholinkulutus, tupakointi, vapaa-ajan fyysinen aktiivisuus, sairastettu tai nykyinen sydänsairaus, virtsan kalium pitoisuus ja seerumin pitkäketjuiset omega-3 rasvahapot. Tunnettujen verenpaineeseen

vaikuttavien sekoittavien tekijöiden vaikutuksen suuruus malliin testattiin ja pois jätettiin muuttujat, jotka vaikuttivat mallin selitysasteeseen vähemmän kuin 5 %. Tällaisia muuttujia olivat diabetes, koulutus- ja tulotaso, siviilisääty, työllisyystilanne, suvussa esiintyvä verenpainetauti, virtsan natriumpitoisuus, energian, kuidun, tyydyttyneiden rasvahappojen, magnesiumin ja kalsiumin saanti sekä hedelmien ja marjojen, vihannesten, maitotuotteiden ja lihatuotteiden kulutus. Muuttujista vapaa-ajan fyysinen aktiivisuus otettiin malliin 2 mukaan aiemman kirjallisuuden perusteella, vaikka sen vaikutus yhteisvaikutukseen oli vähäinen. Seerumin 25(OH)D-pitoisuuden ja verenpainetaudin välistä yhteyttä analysoitiin logistisella monimuuttujaregressiolla ja varianssianalyysillä. Regressioanalyysistä luotiin kaksi mallia vakioituina samoilla muuttujilla kuin edellä mainituissa malli 1:ssä ja 2:ssa. Todennäköisyyksiä (vedonlyöntisuhteiden suhde, odds ratio=OR) verenpainetaudin ilmaantuvuudelle 25(OH)D-pitoisuuden neljänneksissä arvioitiin suhteessa 25(OH)D:n alimpaan neljännekseen. Analyysien luottamusväliksi määritettiin 95 % ja tulosten tilastollisen merkitsevyyden tasoksi p -arvo $<0,05$.

5 TULOKSET

Tutkittavien keskimääräinen ikä oli 62,6 vuotta (SD 6,4). Keskimääräinen seerumin 25(OH)D- pitoisuus koko tutkimusjoukossa oli 42,0 nmol/l (SD $\pm 17,6$). Tutkittavista 69,5 %:lla 25(OH)D- pitoisuus oli alle 50 nmol/l ja ainoastaan 3,4 %:lla 25(OH)D- pitoisuus ylsi yli 75 nmol/l. Seerumin 25(OH)D- pitoisuuksissa oli suurta vaihtelua sen mukaan, mihin vuodenaikaan verinäytteet oli otettu. Tutkittavilla esiintyi huomattavasti matalampia 25(OH)D- pitoisuuksia talvikuukausina kuin kesäkuukausina (kuva 3). Tammi-maaliskuussa 25(OH)D-pitoisuuksien keskiarvo oli 32,4 nmol/l, kun vastaavasti keskimääräinen pitoisuus kesä-elokuussa oli 53,7 nmol/l.



Kuva 3. Seerumin 25(OH)D-pitoisuudet tutkimuskuukausittain

Tutkittavista 50,8 % sairasti verenpainetautia. Keskimääräinen systolinen verenpaine oli 134 mmHg (SD \pm 17) ja diastolinen verenpaine 81 mmHg (SD \pm 9). Tutkittavista 18 % oli tupakoitsijoita. Suurempi seerumin 25(OH)D-pitoisuus oli yhteydessä vähäisempään tupakointiin ja vähäisempään tyydyttyneiden rasvahappojen saantiin (taulukko 2). Keskimääräisesti tutkittavat olivat ylipainoisia. Tutkittavien painoindeksin keskiarvo oli 27,3. Seerumin 25(OH)D- pitoisuus oli positiivisesti yhteydessä vapaa-ajan liikuntaan, seerumin pitkäketjuisten omega-3 rasvahappojen saantiin ja virtsan natriumpitoisuuteen (taulukko 2).

Taulukko 2. Aineistoa kuvaavat muuttujat seerumin 25(OH)D-pitoisuuden neljänneksissä.

Seerumin 25(OH)D- pitoisuuden neljännekset (nmol/l)						
		1 (8,9-29,11)	2 (29,12-41,0)	3 (41,2-52,7)	4 (52,8-110,7)	trendin <i>p</i> -arvo
n		212	213	213	212	
Ikä	62,6 (6,4)	62,4 (6,7)	62,5 (6,7)	62,5 (6,2)	63 (6,4)	0,37
Verenpainetauti, %	50,8	53,8	53,5	50,2	45,8	0,31
Painoindeksi, kg/m²	27,3 (3,5)	27,5 (3,5)	27,7 (3,6)	27,3 (3,8)	26,9 (3,4)	0,06
Koulutusvuodet	9,5 (3,6)	9,7 (3,9)	9,1 (3,4)	9,8 (3,7)	9,4 (3,4)	0,89
Tulotaso, euroa	18900 (14000)	19900 (16300)	17300 (10300)	19600 (16100)	18800 (12700)	0,85
Naimisissa, %	82,6	78,8	79,8	85,0	86,8	0,08
Tupakointi, %	18,0	23,6	20,7	16,0	11,8	0,009
Verenpainelääkitys, %	40,0	42,5	42,7	39,4	34,9	0,31
Diabetes, %	9,3	10,8	10,8	7,5	8,0	0,50
Verenpainetauti suvussa, %	59,2	58,0	58,2	61,5	59,0	0,88
Nykyinen tai sairastettu sydänsairaus, %	27,8	25,5	33,3	27,7	24,5	0,18
Vapaa-ajan liikunnan energiankulutus, kcal/vrk	182 (191)	156 (170)	172 (183)	186 (193)	214 (212)	0,001
Seerumin omega-3 rasvahapot (EPA+DHA), %	4,2	3,9	4,1	4,2	4,5	<0,001
Vuorokausivirtsan kalium, mmol/l	89 (25)	90 (26)	85 (25)	88 (25)	91 (25)	0,40
Vuorokausivirtsan natrium, mmol/l	166 (61)	160 (59)	165(64)	166 (55)	173 (64)	0,04

Ruokavaliomuuttujat						
Energiansaanti, kcal/vrk	2121 (578)	2121 (541)	2094 (650)	2089 (545)	2180 (568)	0,34
Alkoholin käyttö, g/vk	79,6 (129,7)	95,5 (175,5)	73,7 (115,6)	72,0 (101,1)	77,4 (114,3)	0,17
Vihannekset ja kasvikset, g/vrk	98 (75)	90 (79)	89 (71)	108 (76)	107 (73)	0,004
Hedelmät ja marjat, g/vrk	182 (171)	189 (164)	180 (176)	170 (161)	190 (184)	0,93
Maitotaloustuotteet, g/vrk	529 (306)	584 (321)	538 (306)	490 (305)	505 (285)	0,003
Liha- ja lihatuotteet, g/vrk	153 (93)	150 (96)	161 (91)	156 (100)	147 (85)	0,67
Kuitu, g/vrk	24,7 (9,8)	24,9 (10,9)	24,3 (10,6)	24,2 (8,2)	25,6 (9,5)	0,53
Tyydyttyneet rasvahapot, E%	14,3 (3,5)	14,8 (13,2)	14,7 (3,5)	14,2 (13,7)	13,8 (3,1)	0,001
Kalsium, mg/vrk	973 (378)	1008 (364)	971 (352)	953 (437)	960 (353)	0,17
Magnesium, mg/vrk	352 (66)	356 (68)	348 (66)	349 (62)	354 (66)	0,79

Keskiarvo ± keskihajonta tai %

EPA = Eikosapentaeenihappo, C_{20:5n-3}

DHA = Dokosaheksaeenihappo, C_{22:6n-3}

Systolinen verenpaine ei ollut tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä 25(OH)D-pitoisuuteen, kun huomioitiin mallin 1 ja 2 mukaiset sekoittavat tekijät. Diastolisen verenpaineen ja 25(OH)D -pitoisuuden välillä havaittiin käänteinen yhteys ($-0,37$, $p = 0,04$), kun 25(OH)D-pitoisuus oli analyysissä jatkuvana muuttujana, ja kun vakioitiin iällä ja tutkimusvuosilla. Yhteys ei kuitenkaan säilynyt tilastollisesti merkitseväksi sen jälkeen, kun huomioitiin mallin 2 mukaiset vakioitavat muuttujat ($p = 0,22$). Seerumin 25(OH)D-pitoisuuden neljänneksissä diastolinen verenpaine oli iällä ja tutkimusvuosilla vakioituna käänteisesti yhteydessä 25(OH)D- pitoisuuteen (taulukko 3). Yhteys ei säilynyt merkitseväksi, kun analyysiä jatkettiin vakioimalla mallin 2 mukaisilla muuttujilla (taulukko 3).

Taulukko 3. Systolinen ja diastolinen verenpaine seerumin 25(OH)D-pitoisuuden neljänneksissä.

	Seerumin 25(OH)D-pitoisuus				β- arvo	trendin <i>p</i> -arvo
	1	2	3	4		
Systolinen verenpaine (mmHg)						
Malli 1*	136 (134-139)	133 (131-135)	134 (132-136)	133 (131-136)	−0,80	0,13
Malli 2	136 (134-138)	133 (131-135)	134 (132-136)	134 (131-136)	−0,59	0,29
Diastolinen verenpaine (mmHg)						
Malli 1*	83 (82-84)	82 (80-83)	81 (80-83)	81 (80-82)	−0,56	0,05
Malli 2	83 (81-84)	82 (80-83)	82 (80-83)	81 (80-83)	−0,41	0,17

* Keskiarvo (95 %:n luottamusväli)

Malli 1 on vakioitu iällä ja tutkimusvuosilla

Malli 2 on vakioitu malli 1:llä sekä tutkimuskuukaudella, verenpainelääkityksellä, painoindeksillä, alkoholinkulutuksella, tupakoinnilla, vapaa-ajan fyysisellä aktiivisuudella, sairastetulla tai nykyisellä sydänsairaudella, virtsan kaliumpitoisuudella ja seerumin omega-3 rasvahapoilla

Todennäköisyys verenpainetaudin esiintyvyydelle oli 28 % pienempi seerumin 25(OH)D:n ylimmässä neljänneksessä alimpaan neljännekseen verrattuna, kun tilastollinen malli vakioitiin iällä ja tutkimusvuosilla (taulukko 4). Esiintyvyyden pienempi todennäköisyys ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä (taulukko 4). Kun analyysiä jatkettiin vakioimalla mallin 2 muuttujilla, todennäköisyys verenpainetaudin esiintyvyydelle pysyi lähes samana ollen 29 % pienempi 25(OH)D-pitoisuuden ylimmässä neljänneksessä alimpaan neljännekseen verrattuna, mutta yhteys ei edelleenkään ollut tilastollisesti merkitsevä (taulukko 4).

Taulukko 4. Verenpainetaudin esiintyvyyden todennäköisyys 25(OH)D-pitoisuuden neljänneksissä.

	Seerumin 25(OH)D- pitoisuus				trendin <i>p</i> - arvo
	1	2	3	4	
Malli 1*	1,00	0,99 (0,67-1,45)	0,87 (0,59-1,28)	0,72 (0,49-1,06)	0,07
Malli 2	1,00	0,83 (0,54-1,27)	0,82 (0,53-1,27)	0,71 (0,45-1,11)	0,15

* Vedonlyöntisuhteiden suhde (95 %:n luottamusväli)

Malli 1 on vakioitu iällä ja tutkimusvuosilla

Malli 2 on vakioitu malli 1:llä sekä tutkimuskuukaudella, painoindeksillä, alkoholinkulutuksella, tupakoinnilla, vapaa-ajan fyysisellä aktiivisuudella, sairastetulla tai nykyisellä sydänsairaudella, virtsan kaliumpitoisuudella ja seerumin omega-3 rasvahappojen % osuudella

6 POHDINTA

Vaikka useassa aiemmassa väestöpohjaisessa poikkileikkaustutkimuksessa on havaittu käänteinen yhteys seerumin D-vitamiinin ja verenpaineen välillä (Martinns ym. 2007, Scragg ym. 2007, Hintzpeter ym. 2008, Hyppönen ym. 2008, Lee ym. 2009), tässä tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevää yhteyttä seerumin 25(OH)D-pitoisuuden ja verenpaineen tai verenpainetaudin välillä ei löydetty. Seurantatutkimuksissa on saatu ristiriitaisia tuloksia myöhemmin kehittyvän verenpaineen ja seerumin D-vitamiinin yhteydestä. Joissain tutkimuksissa yhteys on ollut löydettävissä (Forman ym. 2007, Forman ym. 2008) ja toisissa ei (Forouhi ym. 2008, Jorde ym. 2010a). Myös kokeellisissa tutkimuksissa on saatu osin ristiriitaisia tuloksia D-vitamiinilisän vaikutuksesta verenpaineeseen. Erot selittynevät erilaisilla D-vitamiinilisän annostuksilla, eripituisilla tutkimusajoilla ja tutkittavien erilaisilla seerumin D-vitamiinin lähtötasoilla. Suuremmassa osassa tutkimuksia D-vitamiinilisän on kuitenkin todettu madaltavan verenpainetta (Pfeifer ym. 2001, Sugden ym. 2008, Nemerovski ym. 2009, Witham ym. 2009). Myös UVB-säteilytyksen on todettu nostavan seerumin 25(OH)D- pitoisuutta ja madaltavan verenpainetta (Krause ym. 1998).

Tämän tutkimuksen tuloksia arvioitaessa on hyvä huomioida tutkimusmenetelmät, kuten tutkittavien valinta, verenpainemittaukset, veren D-vitamiinimääritykset, ja muuttujien valinta. Tutkimus on väestöpohjainen kohorttitutkimus, johon kutsuttavat valittiin satunnaisotannalla Itä-Suomen alueelta, Kuopiosta ja sen naapurikunnista. SVVT- kohortin alkututkimukseen saatiin kaikista 3235 kutsutuista mukaan 2682, joten osallistumisprosenttia (82,9 %) voidaan pitää hyvänä. Yhdentoista vuoden seurantatutkimuksissa oli mukana 854 miestä alkuperäisestä tutkimusjoukosta. Otantaa voidaan pitää kattavana ja tulokset ovat hyvin yleistettävissä väestöryhmään, josta otos poimittiin. Myös tutkittavien lukumäärän puolesta tutkimusta voidaan verrata useisiin aiempiin väestöpohjaisiin poikkileikkaus-tutkimuksiin, joissa D-vitamiinin ja verenpaineen välistä yhteyttä on tutkittu.

Verenpainetaudin määritelmä tutkimuksessa vastaa suomalaista Käypä hoito -suositusta, mikä katsoo verenpaineen olevan kohtalaisesti tai huomattavasti kohonnut kun systolinen verenpaine on yli 160 mmHg tai kun diastolinen paine on yli 100 mmHg (Käypä hoito -suositus 2009). Verenpaineesta on saatu luotettava arvio kuuden mittauksen keskiarvoista

ja verenpainelääkitys on huomioitu tulosten analysoinnissa. Tulosten analysoinneissa on huomioitu myös kaikki tunnetut verenpaineeseen mahdollisesti vaikuttavat riski- tai suojaavat tekijät.

Tutkittavien verinäytteitä on säilytetty pakkasessa -70 °C:ssa 9-11 vuotta ennen seerumin 25(OH)D- pitoisuuden määrittämisestä. SVVT-kohortin 11-vuoden seurantatutkimukset tehtiin vuosina 1998–2001 ja seerumin 25(OH)D- määrittämiset tehtiin vuoden 2009 aikana. On mahdollista, että D-vitamiinipitoisuudet ovat muuttuneet verinäytteiden säilytyksen aikana. Aiemmin on kuitenkin todettu, että -20 °C:ssa neljän vuoden säilytyksen aikana on tapahtunut hyvin pientä vähenemistä 25(OH)D- pitoisuuksissa (Ocké ym. 1995). D-vitamiinia pidetään erittäin hyvin säilyvänä ja stabiilina yhdisteenä (Lisser ym. 1981, Ocké ym. 1995, Hollins ym. 2008). Toisissa tutkimuksissa seerumin D-vitamiinin on todettu säilyvän -20 asteessa yli 10 vuotta ilman havaittavia muutoksia pitoisuuksissa (Hollins ym. 2008). Tuoreessa tutkimuksessa, jossa säilytysaika oli jopa 24 vuotta, tulokset ovat vastaavat (Agborsangaya ym. 2010). Kuuden ja 24 vuoden säilytysaikojen välillä ei havaittu eroa 25(OH)D -pitoisuuksissa. Syynä hyvään säilyvyyteen on mm. se, että D-vitamiini on seerumissa kiinnittyneenä D-vitamiinia sitovaan proteiiniin, ja yhdisteenä tämä on hyvin pysyvä (Hollins ym. 2008). Kaikkia tässä tutkimuksessa käytettyjä näytteitä myös säilytettiin samanlaisissa olosuhteissa, joten ei ole oletettavaa, että esim. näytteiden säilytyslämpötila olisi vaikuttanut tuloksiin.

On arvioitu, että seerumin 25(OH)D-pitoisuuden kertamääritys on käyttökelpoinen arviointiväline epidemiologisissa tutkimuksissa (Platz ym. 2004, Kilkinen ym. 2009). Seerumin 25(OH)D:n puoliintumisaika on n. 3 viikkoa (Judd ja Tangpricha 2009), joten 25(OH)D:n määrittäminen antaa verraten hyvän kuvan yksilön D-vitamiinin kokonaissaannista ja D-vitamiinitilasta, vaikka ruokavalion päivittäinen tai viikoittainen D-vitamiinin saanti vaihtelisikin. Vuodenaikavaihteluita seerumin 25(OH)D-pitoisuuden kertamääritys ei kuitenkaan pysty huomioimaan. Tutkimuksissa on havaittu suuria vuodenaikavaihteluita mitatuissa 25(OH)D- pitoisuuksissa (Jorde ym. 2010b), mikä myös havaittiin tässä tutkimuksessa. Kesäkuukausina mitatut 25(OH)D- pitoisuudet olivat huomattavasti suurempia kuin talvikuukausina. Tässä tutkimuksessa tutkimuskuukausi huomioitiin tulosten analysoinnissa. Puolestaan samaan vuodenaikaan samoilta tutkittavilta eri vuonna mitatuista

25(OH)D- pitoisuuksista on havaittu, että vuotta myöhemmin mitatut pitoisuudet korreloivat hyvin aikaisempiin. Jorden ym. (2010b) tutkimuksessa korrelaatio mittausten kesken oli 0,8. Yksilön D-vitamiinitilan määrittämisessä 25(OH)D:n kertamittausta voidaankin pitää kohtuullisen luotettavana mittarina.

Arvioitaessa tämän tutkimuksen tuloksia huomio kiinnittyy tutkittavien alhaisiin seerumin D-vitamiinipitoisuuksiin. Tutkittavien keskimääräinen seerumin 25(OH)D-pitoisuus oli 42,0 nmol/l. Useimmat asiantuntijat arvioivat D-vitamiinin saannin olevan puutteellista kun 25(OH)D-pitoisuus on alle 50 nmol/l ja riittävän saannin turvaamiseksi pitoisuuksien tulisi olla yli 75 nmol/l (Holick 2007, Pilz ym. 2009). Tässä tutkimuksessa jopa 69,5 %:lla tutkittavista 25(OH)D-pitoisuus oli alle 50 nmol/l ja ainoastaan 3,4 %:lla tutkittavista 25(OH)D pitoisuus ylsi riittävän saannin rajan pidettyyn 75 nmol/l. Nämä havainnot kertovat tämän tutkimusväestön hyvin heikosta D-vitamiinitilasta.

Aineiston alhainen seerumin D-vitamiinipitoisuus ei sinänsä ollut yllättävää, koska tiedetään, että suomalaisten D-vitamiinin saanti ravinnosta on nykyisiinkin suosituksiin nähden liian vähäistä (Paturi ym. 2008). Lisäksi Suomen sijainti maapallolla ei mahdollista riittävää D-vitamiinin saantia auringonvalosta talvikuukausina. Voi olla myös todennäköistä, että niilläkin henkilöillä, joilla D-vitamiinin saanti ravinnosta vastaa nykyisiä suomalaisia suosituksia, ei seerumin kalsidiolipitoisuus yllä useimpien asiantuntijoiden arvioimaan riittävän saannin tasoon (> 75 nmol/l) (Holick 2007, Pilz ym. 2009). On arvioitu, että D-vitamiinin mahdolliset terveyshyödyt saavutetaan parhaiten vasta kun 25(OH)D- pitoisuus on yli 75 nmol/l (Holick ja Chen 2008) ja lisäksi, että minimissään 1000 IU eli 25 µg D-vitamiinia päivittäin riittäisi säilyttämään yli 75 nmol/l 25(OH)D pitoisuuden (Holick 2008).

Ruokavalion ja maan sijainnin lisäksi D-vitamiinin kokonaissaantiin vaikuttavan myös mm. ilmansaasteet, ilmakehän otsonipitoisuus ja valon heijastuminen sekä yksilön ominaisuudet, esim. ihon pigmentaatio ja ikä (Holick 1995, Ovesen ym. 2003). Ikääntyneillä on heikentynyt kyky syntetisoida auringonvalosta saatavaa D-vitamiinia johtuen ihon ikääntymismuutoksista (Ovesen ym. 2003). Lisäksi kesäisin, kun auringon UVB-säteily mahdollistaisi D-vitamiinin muodostumisen, voidaan saanti estää vaatetuksella tai UVB-suojan sisältävällä aurinkorasvan käytöllä. On arvioitu että aurinkorasva suojakertoimella 15 estäisi 99 %:sti UVB-säteilyn

pääsyn iholle ja näin ollen mikäli aurinkorasva on asianmukaisesti levitetty, se estäisi myös 99 %:sti D-vitamiinin muodostumisen (Holick ja Chen 2008). Vastaavasti on arvioitu, että hyvin tummaihoisilla on iholla suojakerrointa 15 vastaava suoja UVB-säteilylle ja näin ollen heidän D-vitamiinin muodostuminen iholla olisi vähentynyt jopa 99 % valkoihosiin verrattuna (Holick ja Chen 2008).

Aiemmissa väestöpohjaisissa tutkimuksissa, joissa on havaittu yhteys seerumin D-vitamiinin ja verenpaineen välillä, on tutkittavien D-vitamiinitila ollut valtaosin parempi kuin tämän tutkimuksen aineistossa (Scragg ym. 2007, Judd ym. 2008, Martins ym. Hyppönen ym. 2008, Lee ym. 2009). Esimerkiksi NHANES -aineistosta tehdyissä tutkimuksissa 25(OH)D-pitoisuudet olivat huomattavasti suuremmat kuin tässä aineistossa (Scragg ym. 2007, Judd ym. 2008, Martins ym. 2007). Yli 15 000 yhdysvaltalaisesta tutkittavaa kattavassa NHANES-aineistossa keskimääräinen 25(OH)D-pitoisuus oli 75 nmol/l (Martins ym. 2007). Eurooppalaisia keski-ikäisiä ja ikääntyviä miehiä koskeneessa tutkimuksessa keskimääräinen 25(OH)D-pitoisuus oli 62,3 nmol/l (Lee ym. 2009) ja brittiläisen väestökohortin aineistossa keskimääräinen 25(OH)D-pitoisuus oli 52,6 nmol/l (Hyppönen ym. 2008). Yhteys verenpaineen ja D-vitamiinistatuksen välillä lieenee selkeämmin löydettävissä, kun aineistossa on mukana myös korkeampia D-vitamiinipitoisuuksia. Voi olla, että tässä tutkimuksessa tutkittavien alhaisista D-vitamiinipitoisuuksista johtuen ja korkeampien arvojen puuttumisen vuoksi tilastollisesti merkitsevää yhteyttä seerumin D-vitamiinin ja verenpaineen välillä ei löydetty. Toisaalta saksalaisessa väestötutkimuksessa, jossa havaittiin yhteys seerumin D-vitamiinin ja verenpaineen välillä, keskimääräiset 25(OH)D-pitoisuudet olivat lähes samat (naiset 45,2 nmol/l, miehet 44,7 nmol/l) kuin tässä tutkimuksessa (Hintzpeter ym. 2008).

Niissä tutkimuksissa, joissa yhteyttä D-vitamiinin ja verenpaineen välillä ei ole löydetty, on tutkittavien ikä ollut korkeampi kuin tutkimuksissa, joissa D-vitamiini on ollut yhteydessä verenpaineeseen (Reis ym. 2007, Snijder ym. 2007). Reisin tutkimuksessa tutkittavat olivat 44–96-vuotiaita ja tutkittavien keski-ikä oli 75 vuotta. Snijderin tutkimuksessa tutkittavat olivat yli 64-vuotiaita. Tässä tutkimuksessa tutkittavat olivat 11-vuoden seurantatutkimuksissa 53–73-vuotiaita ja heidän keski-ikä oli 63 vuotta. Tiedetään, että verenpaine kohoaa iän myötä. Ikä vaikuttaa mm. verisuonten joustavuuteen siten että vanhetessa joustavuus vähenee, mikä nostaa verenpainetta. Diastolisen verenpaineen on

todettu suurenevan noin 55 vuoden ikään ja systolisen verenpaineen yli 80 vuoden ikään asti (Käypä hoito -suositus 2009). On mahdollista, että riittäväkään D-vitamiinistatus ei välttämättä riitä suojaamaan iän myötä kasvavan verenpaineen nousulta, kun ikää on tarpeeksi, vaikka hyvällä D-vitamiinistatuksella tiedettäisiinkin olevan kohonneelta verenpaineelta suojaava vaikutus.

Tämä pro gradu– tutkimuksen tulokset kiinnittävät huomioita Suomessa jo tiedostettuun huolenaiheeseen: D-vitamiinin saanti väestötasolla on riittämätöntä. Erityisessä riskiryhmässä ovat ikääntyvät. Ikääntyneillä useat syyt voivat johtaa D-vitamiinipuutokseen. Keskeisimpinä niistä ovat D-vitamiinin riittämätön muodostuminen iholla auringonvalon vaikutuksesta sekä liian alhainen saanti ravinnosta. Ikääntymismuutokset heikentävät ihon kykyä muodostaa kolekalsiferolia (Holick ym.1989). Lisäksi D-vitamiinin imeytyminen suolistosta voi heikentyä ja myös jotkin sairaudet tai lääkkeet saattavat heikentää D-vitamiinin imeytymistä (Suominen ym. 2010). Ohutsuolen D-vitamiinireseptorien on todettu vähentyvän ikääntyneillä, mikä johtaa heikompaan imeytymiseen (Räihä 2005). Lisäksi ikääntyminen heikentää munuaisten vastetta lisäkilpirauhashormonille, mikä johtaa 25(OH)D:n heikompaan muuntumiseen aktiiviseksi D-vitamiiniksi eli kalsitrioliksi.

Vuonna 2010 ilmestyneissä ikääntyneiden ravitsemussuosituksessa on suositeltu kaikille yli 60-vuotiaille D-vitamiinilisän käyttöä 20 µg/vrk ympäri vuoden. Määrä on kaksi kertaa suurempi kuin suomalaisessa ravitsemussuosituksessa, jossa yli 60-vuotiaille suositellaan D-vitamiinilisää talvikuukausina (loka - maaliskuu) 10 µg/vrk (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2005, Suominen ym. 2010). Tämän tutkimuksen valossa uusi suositus onkin erittäin tarpeellinen. Valtion ravitsemusneuvottelukunnan D-vitamiinityöryhmän mukaan ikääntyneiden suuremmalla D-vitamiinisuosituksella saavutetaan selkeitä terveysetuja mm. luun terveyden, murtumien ja kaatumisien ehkäisyssä (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010) sekä nykyisten tutkimusten valossa mahdollisia muita edullisia ja ennaltaehkäiseviä vaikutuksia kansansairauksiin, esim. tyypin 1 ja 2 diabetekseen sekä sydän- ja verisuonisairauksiin.

Asiantuntijat käyvät keskustelua D-vitamiinin saantisuosistusten nostamiseksi, mutta tällä hetkellä ongelmana Suomessa näyttäisi olevan ensisijaisesti se, että nykyisetkään suositukset

eivät toteudu (Laberg-Allardt 2010, Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010). Uutta tutkimustietoa D-vitamiinin terveyshyödyistä tulee jatkuvasti esille, mutta käytännön hyötyä valtaväestölle uusista tutkimuksista ei saada, mikäli suomalaisten D-vitamiinin saantia ei saada nykyisestäkään nostettua. Tähän ongelmaan Valtion ravitsemusneuvottelukunnan D-vitamiinityöryhmä on esittänyt nestemäisten maitovalmisteiden ja levitettävien ravintorasvojen D-vitamiinitäydennyksen kaksinkertaistamista. Näin saataisiin väestötasolla parannettua D-vitamiinin saantia. Vuonna 2003 aloitettiin nestemäisten maitovalmisteiden ja levitettävien ravintorasvojen täydentäminen parantamaan jo silloin heikkoa väestön D-vitamiinin saantia. Tässä kohden on hyvä huomioda, että tämän tutkimuksen 11-vuotisseurannan aikaan vuosina 1998–2001 ei D-vitamiinin elintarviketäydennyksiä Suomessa ollut vielä olemassa. Täydennyksien aloittamisen vuoden 2003 jälkeen väestötasolla D-vitamiinitasot ovat parantuneet (Männistö ym. 2003, Paturi ym. 2007). Elintarvikkeiden täydentäminen lienee väestötasolla tehokkaampi keino saantitasojen parantamiseksi kuin esim. D-vitamiinilisien käytön lisääminen, koska tiedottaminen ja valistus eivät tavoita tiettyjä väestöryhmiä tarpeeksi hyvin. Riskiryhminä ovat lapset, teini-ikäiset tytöt ja vanhukset (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010).

Valtion ravitsemusneuvottelukunnan D-vitamiinityöryhmä ei ole toistaiseksi ottanut virallista kantaa nykyisiin D-vitamiinisaantisuosituksiin muutoin kuin ikääntyneiden osalta. Keskustelu D-vitamiinin ympärillä on kuitenkin vilkasta asiantuntijoiden keskuudessa.

Maailmanlaajuisesti ihanteellisesta D-vitamiinin saantitasosta on liikkeellä erittäin vaihtelevia arvioita (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010, Lamberg-Allardt 2010). Myös pohjoismaisessa asiantuntijatyöryhmässä on D-vitamiini erityistarkastelun kohteena.

Lamberg-Allardtin mukaan suomalainen D-vitamiinityöryhmä haluaa odottaa myös uusien pohjoismaisten ravitsemussuosituksen ilmestymistä, ennen kuin ottaa lopullista kantaa suomalaisten aikuisikäisten suositusten muuttamiseen. Varsin selkeältä kuitenkin näyttäisi, että D-vitamiinin saantisuositukset tulevat nousemaan. Tätä käsitystä tukevat useat poikkileikkaus- ja seurantatutkimukset. Poikkileikkaus- ja seurantatutkimuksissa riittämättömän D-vitamiinistatuksen on todettu olevan yhteydessä sydän- ja verisuonitautien lisäksi myös mm. tyypin 1 ja 2 diabetekseen, immuunivasteeseen sekä eturauhas- ja paksusuolensyöpiin (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010). Joissain tutkimuksissa D-vitamiinilla on todettu olevan yhteyttä myös masennukseen (Huotari ja Herzig 2008).

Tutkimustietoa tarvitaan kuitenkin edelleen lisää selvittämään syy-seuraussuhteita sekä sitä, millaiset D-vitamiinitasot olisivat mahdollisesti optimaalisia niin verenpainetaudin kuin muidenkin kansansairauksien ehkäisemiseksi ja millaiset annokset voisivat toimia sairauksien hoidollisessa tarkoituksessa. Kohonnut verenpaine on merkittävä riskitekijä sydän- ja verisuonisairauksien esiintyvyydessä ja säilyy edelleen yhtenä keskeisenä kansanterveydellisenä ongelmana Suomessa.

7 JOHTOPÄÄTÖKSET

Tässä pro gradu- tutkimuksessa ei löydetty tilastollisesti merkitsevää yhteyttä seerumin D-vitamiinin ja verenpaineen välillä. Myöskään verenpainetaudin ja seerumin D-vitamiinin välillä tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ei todettu. Verenpainetaudin esiintyvyys tutkimusjoukossa oli yleistä. Tutkittavista 50,8 %:lla oli verenpainetauti ja/tai käytössä verenpainelääkitys. Tutkimusjoukossa D-vitamiinitasot olivat alhaisia, mikä vahvistaa jo huolenaiheena tiedostettua asiaa väestötason riittämättömästä D-vitamiinin kokonaissaannista. Uudet ravitsemussuositukset D-vitamiinin osalta ovat tarpeen ja myös toimenpiteet parantamaan saantia.

Lisätutkimuksia D-vitamiinin yhteydestä kansansairauksiin, kuten verenpaineeseen ja yleensä sydän- ja verisuonisairauksiin tarvitaan lisää. Tässä tutkimuksessa D-vitamiinin hyötyä verenpaineeseen ei mahdollisesti voitu löytää johtuen tutkittavien alhaisista D-vitamiinitasoista. Tutkimusjoukko rajautui myös itäsuomalaisiin, mistä syystä aiheutta olisi hyvä tutkia lisäksi muussa väestössä. Suomessa aiheutta ei juuri ole tutkittu. Lisäksi kokeellisia tutkimuksia D-vitamiinilisän vaikutuksesta verenpaineeseen ja verenpainetautiin tarvitaan. Maailmanlaajuisestikin kokeellisia tutkimuksia on tehty vähän. Tällöin voidaan selvittää olisiko D-vitamiinilisällä ja sen myötä paremmilla D-vitamiinitasoilla mahdollista saavuttaa hoidollista hyötyä verenpaineeseen tai hyötyä verenpainetaudin ennaltaehkäisyssä.

LÄHTEET

Agborsangaya C, Toriola AT, Grankvist K, Surcel HM, Holl K, Parkkila S, Tuohimaa P, Lukanova A, Lehtinen M. Nutr Cancer 2010;62:51-7.

Armas LAG, Hollis BW, Heaney R. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5387-91.

Aro A, Pietinen P, Valsta LM. Lack of effect on blood by low fat diets with different fatty acid compositions. J Hum Hypertension 1998;12:383-9.

Aro A. D-vitamiini – monivaikutteinen hormoni. Duodecim 2005a;121:1749-54.

Aro A. Ravitseemus ja verenpaine. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2005b, s.451-456.

Chaturvedi N, McKeigue PM, Marmot MG. Resting and ambulatory blood pressure differences in Afro-Caribbeans and Europeans. Hypertension 1993;22:90-6.

Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. Curr Osteoporos Rep 2008;6:77-83.

Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. Hypertension 2008;52:828-32.

Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willet WC, Curhan GC. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. Hypertension 2007;49:1063-9.

Forouhi NG, Luan J, Copper a, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: The Medical Research Council Ely Prospective study 1990-2000. Diabetes 2008;57:2619-25.

Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen M, Erlandsen L, Mosekilde L, Vestergaard P. Global vitamin D levels relation to age, gender, skin pigmentation: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int* 2009;20:133-140.

Haug Egil, Sand Olav, Sjaastad Øysten V, Toverud Kari C. *Ihmisen fysiologia*. Porvoo: WSOY 1999, s.260, 272, 276, 277, 279, 280.

Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:1079-89.

Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2:1104-5.

Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61:638-45.

Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72.

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.

Holick MF. Vitamin d and sunlight: Strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1548-54.

Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am j Clin Nutr* 2008;87:1080S-6S.

Hollis BW. Comparison of equilibrium and disequilibrium assay conditions for ergocalciferol, cholecalciferol and their major metabolites. *J Steroid Biochem* 1984;21:81-6.

Hollins BW. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. *Am J Clin Nutr* 2008;88:507S-10S.

Horvath K, Jeitler K, Siering U, Stich AK, Skipka G, Gratzner TW, Siebenhofer A. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2008;168:571-80.

Huotari A, Herzig KH. Vitamin D and living in northern latitudes — an endemic risk area for vitamin D deficiency. *Int J Circumpolar Health* 2008;67:164-78.

Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. Hydroxyvitamin D, IGF-1 and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Cohort. *Diabetes* 2008;57:298-305.

John JH, Yudkin P, Roe LS, Neil FRCP. Oxford Fruit and vegetables Study Group. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1969-74.

Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, Hutchinson M, Grimnes G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension* 2010;55:792-8.

Jorde R, Sneve M, Hutchinson M, Emaus N, Figenschau Y, Grimnes G. Tracking of serum 25-hydroxyvitamin D levels during 14 years in a population-based study and during 12 months in an intervention study. *Am J Epidemiol* 2010b;171:903-8.

Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2009;338:40-4.

Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, Wilson PW, Tangpricha V. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2008;87:136-41.

Kansanterveyslaitos. Finriski 2007-tutkimus. Helsinki: Kansanterveyslaitoksen julkaisu B34/2008.

Kantola I. Primäärinen hypertensio. Kirjassa: Heikkilä J, Kupari M, Airaksinen J, Huikuri, Nieminen MS, Peuhkurinen K, toim. Kardiologia. Helsinki: Duodecim, 2008, s.1042,1048.

Kiiskinen U, Vartiainen E, Puska P, Aromaa A. Long-term cost and life-expectancy consequences of hypertension. J Hypertens 1998;16:1103-12.

Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick M, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. Lancet 1998;352:709-10.

Kukkonen-Harjula K. Kohonnut verenpaine. Kirjassa: Fogelholm M, Vuori I, toim. Terveysliikunta. Helsinki: Duodecim, 2005, s.105-107.

Käypä hoito -suositus: Kohonnut verenpaine. Duodecim 2009. <http://www.kaypahoito.fi>.

Lakka TA, Salonen JT. Intraperson variability of various physical activity assessments in the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Int J Epidemiol 1992;21:467-72.

Lamberg-Allardt C, Viljakainen H ja työryhmä. D-vitamiinitilanteen seurantatutkimus 2002-2004. Sosiaali- ja terveysministeriön selvityksiä 2006:9.

Lee DM, Rutter MK, O'Neill TW, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R, Bartfai G, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Silman AJ, Wu FC; European Male Ageing study Group. Vitamin D, parathyroid hormone and the metabolic syndrome in middle-aged and older European men. Eur J Endocrinol 2009;161:947-54.

Li YC, Qiao G, Uskovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. J Steroid Biochem Mol Biol 2004;89-90:387-92.

Lips p. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:297-300.

Lissner D, Mason RS, Posen S. Stability of vitamin D metabolites in human blood serum and plasma. *Clin Chem* 1981;27:773-4.

Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1611-7.

Luomanmäki K. Primäärinen hypertensio. Kirjassa: Heikkilä J, Huikuri H, Luomanmäki K, Nieminen MS, Peuhkurinen K, toim. *Kardiologia*. Helsinki: Duodecim, 2000, s.999,1000.

Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, Manson JE, Allison MA, Black HR, Beresford SAA, Connelly SA, Curb JD, Grimm RH, Kotchen junior TA, Kuller LH, Wassertheil-Smoller S, CA Thomson, Torner JC. Women's Health Initiative Investigators. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure. *Hypertension* 2008;52:847-855.

Martini LA, Wood RJ. Vitamin D and blood pressure connection: update on epidemiologic, clinical and mechanistic evidence. *Nutr Rev* 2008;66:291-7.

Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Taureen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin in the United States. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-65.

Muray S, Parisi E, Cardiús A, Craver L, Fernández E. Influence of vitamin D receptor gene polymorphism and 25-hydroxyvitamin D on blood pressure in apparently healthy subjects. *J Hypertens* 2003;21:2069-75.

Mutanen M, Voutilainen E. Vitamiinit ja kivennäisaineet. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. *Ravitsemustiede*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2005, s.155.

Männistö S, Ovaskainen ML, Valsta L, toim. Finravinto 2002-tutkimus. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B3/2003. Kansanterveyslaitos, Ravitsemusyksikkö. Helsinki 2003.

Nemerovski CW, Dorch MP, Simpson RU, Bone HG, Aaronson KD, Bleske BE. Vitamin D and cardiovascular disease. *Pharmacotherapy* 2009;29:691-708.

Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services 2008; G2-19-20. www.health.gov/paguidelines/Report/pdf/CommitteeReport.pdf.

Ocké MC, Schriever J, Obermann-de Boer GL, Bloemberg BPM, Haenen GRMM, Kromhout D. Stability of blood (pro)vitamins during four years of storage at -20°C: consequences for epidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1077-85.

Ovesen L, Andersen R, Jakobsen J. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. *Proc Nutr Soc* 2003; 62:813-21.

Paturi M, Tapaninen H, Reinivuo H, Pietinen, toim. Finravinto 2007- tutkimus. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B23/2008.

Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *eur J Clin Invest* 2005;5:290-304.

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a Short-Term Vitamin D₃ and Calcium Supplementation on Blood Pressure and Parathyroid Hormone Levels in Elderly Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633-7.

Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:621-30.

Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Huges B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017-29.

Platz EA, Leitzmann MF, Hollins BW, Willett WC, Giovannucci E. Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2004;15:255-65.

Reis JP, von Mühlen D, Krititz-Silverstein D, Wingard DL, Barret-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007;30:1549-55.

Rissanen TH, Voutilainen S, Virtanen JK, Venho B, Vanharanta M, Mursu J, Salonen JT. Low intake of fruits, berries and vegetables is associated with excess mortality in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study. *J Nutr* 2003;133:199-204.

Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30:150-6.

Räihä I. Vanhusten ravitseminen. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2005, s.317.

Scragg R, Sower MF, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity and blood pressure in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Hypertens* 2007;20:713-9.

Sudgen JA, Davies JJ, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008;25:320-25.

Suominen M, Finne-Soveri H, Hakala P, Hakala-Lahtinen P, Männistö S, Pitkälä K, Sarlio-Lähteenkorva S, Soini H. Ravitsemussuosituksset ikääntyneille. Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010.

Ullah MI, Uwaifo GI, Nicholas WC, Koch CA. Does vitamin D deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanism. *Int J Endocrinol* 2010;2010:579640.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Suomalaiset ravitsemussuosituksset - ravinto ja liikunta tasapainoon. Helsinki: Edita Publishing Oy 2005.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Tiedotteet ja kannanotot. D-vitamiinityöryhmän raportti. www.evira.fi/portal/vrn/fi/tiedotteet_ja_kannanotot/ (luettu 8.6.2010)

Van der Wielen RPJ, Löwik MRH, van der Berg H, de Groot LCP, Haller J, Moreias O, van Staveren WA. Serum vitamin D concentration among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346:207-10.

Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27:1948-54.

Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Banegas JR, Giampoli s, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodrigues- Artalejo F, Stegmayr B, Thamm m, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.

Zehnder D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MC, Stewart PM, Hewison M. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: A novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:621-9.

Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1087-91.